

UNIVERSITÀ DI PISA



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di laurea magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

TESI DI LAUREA

**EFFETTI DELLA CHIRURGIA BARIATRICA SUI DISTURBI
RESPIRATORI NEL SONNO: INQUADRAMENTO DELLA
FUNZIONE RESPIRATORIA ED ENDOCRINO-METABOLICA DI
UN GRUPPO DI 22 PAZIENTI GRAVEMENTE OBESI**

RELATORE

Chiar.mo Prof. Antonio PALLA

CANDIDATO

Daniele SIMONE

Anno Accademico 2014/2015

SOMMARIO

1	RIASSUNTO.....	2
2	INTRODUZIONE	5
2.1	Epidemiologia e fattori predisponenti	7
2.2	Fisiopatologia	18
2.3	Diagnosi	22
2.4	Terapia.....	29
3	SCOPI DELLA TESI	52
4	MATERIALI E METODI	53
4.1	I pazienti.....	53
4.2	Valutazione primaria.....	54
4.3	Intervento di chirurgia bariatrica.....	65
4.4	Follow up post operatorio	66
4.5	Analisi statistica	66
5	RISULTATI	67
5.1	Valutazione pre-operatoria.....	67
5.2	Effetti della chirurgia bariatrica.	78
6	DISCUSSIONE	89
6.1	Effetti della chirurgia bariatrica sui Disturbi Respiratori nel Sonno e sulla funzionalità respiratoria.	89
6.2	Effetti della chirurgia bariatrica sulla funzione endocrino-metabolica.....	95
6.3	Inquadramento clinico preoperatorio della funzione endocrino-metabolica e ricerca di eventuali fattori predittivi di OSAS di grado severo	96
7	CONCLUSIONI.....	102
8	BIBLIOGRAFIA.....	103

1 RIASSUNTO

È stata studiata una casistica di ventidue pazienti candidati ad intervento di chirurgia bariatrica, giunti all'attenzione dell'ambulatorio per i Disturbi Respiratori nel Sonno dell' U.O. di Pneumologia Universitaria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana nell'ambito dello screening pre-operatorio previsto per questi soggetti dalla Sezione Centro Obesità della U.O Endocrinologia 1 dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria Pisana. I pazienti sono stati inviati presso tale ambulatorio per accertare l'eventuale presenza di Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS), che trova nell'obesità uno tra i principali fattori di rischio.

Tutti i pazienti oggetto dello studio presentavano un $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$, criterio imprescindibile per la candidabilità all'intervento. L'analisi dei dati relativi al monitoraggio cardiorespiratorio (MCR) completo notturno ha evidenziato che diciannove dei 22 pazienti risultavano affetti da OSAS, con una prevalenza pari all'86 %, percentuale nettamente superiore a quella stimata per la popolazione generale. In particolare l'Indice di Apnea-Ipopnea (AHI) medio, cioè il principale parametro poligrafico e corrispondente al numero di apnee ostruttive, centrali, miste ed ipopnee per ora di registrazione, è risultato pari a $44,5 \pm 27,7$ eventi/h. La presenza di un così elevato numero di eventi orari, per lo più di tipo ostruttivo, si è associato ad una saturazione media del $90,6 \pm 6,9$ % con un indice ipossiémico, corrispondente alla percentuale del tempo trascorso dal soggetto con una $SaO_2 < 90$ %, pari a $23,1 \pm 24,8$ %.

Tra i sintomi riferibili ad OSAS, i più frequenti sono risultati essere il russamento (84%), le apnee notturne riferite (74 %), la nicturia (47 %), i risvegli associati alla sensazione di soffocamento (37 %) e l'ipersonnolenza diurna valutata con il questionario *Epworth Sleepiness Scale* (32 %). Tra la comorbidità associate ad OSAS, le più frequenti sono risultate essere l'ipertensione arteriosa (79 %), il diabete mellito di tipo 2 (47 %), l'insulino resistenza (47 %) e l'intolleranza glucidica (32 %).

A completamento della valutazione della funzionalità respiratoria i pazienti hanno eseguito un esame spirometrico e un'emogas analisi arteriosa. Una sola paziente ha presentato una lieve sindrome ostruttiva, mentre gli altri non evidenziavano alterazioni spirometriche indicative di alterazioni della funzionalità respiratoria. La quasi totalità

dei pazienti presentava comunque una riduzione del Volume di Riserva Respiratoria (VRE) e della Capacità Vitale Forzata (CVF).

I dati emogas analitici hanno rilevato la presenza di ipossiemia per età in tutti i pazienti di cui erano disponibili i dati, mentre due di essi sono risultati affetti da Sindrome Obesità – Ipoventilazione.

Per quanto riguarda invece lo screening endocrinologico, non sono state identificate cause secondarie di obesità quali l'ipotiroidismo o la Sindrome di Cushing. Non sono state inoltre evidenziate alterazioni del profilo gonadico, ad eccezione di una paziente affetta da amenorrea centrale. L'analisi del profilo fosfocalcico ha evidenziato ipovitaminosi D in tutti i pazienti studiati, a fronte di un normale valore di calcemia. L'analisi del profilo glucidico ha invece evidenziato la presenza di insulino resistenza nel 52 % dei soggetti osservati, di intolleranza glucidica nel 29 % e di diabete mellito di tipo 2 nel 48 %. L'ipertensione arteriosa interessava invece il 77 % del totale dei soggetti studiati. Altre alterazioni frequentemente riscontrate sono state la steatosi epatica (95 %), l'iperuricemia (55 %) e i processi flogistici a carico del tratto gastroenterico superiore (38 %).

Tutti i pazienti studiati hanno eseguito l'intervento di chirurgia bariatrica. Quattro di essi hanno eseguito una *sleeve gastrectomy* mentre i restanti 18 hanno eseguito un *bypass* gastrico. Periodici controlli endocrinologici sono stati condotti in quasi tutti i pazienti ad eccezione di uno nell'arco dei due anni successivi all'intervento.

Una rivalutazione della funzionalità respiratoria è stata eseguita invece a distanza di un periodo variabile tra 6 e 24 mesi dall'intervento, con una media di $14,3 \pm 7,1$ mesi e una mediana di 12 mesi. Essa prevedeva l'esecuzione di una spirometria e di una visita pneumologica di controllo presso l'ambulatorio dei Disturbi Respiratori nel Sonno eventualmente associato a MCR completo notturno per i pazienti affetti da OSAS. I cambiamenti riscontrati in questo gruppo di pazienti sono riconducibili al solo intervento di chirurgia bariatrica in quanto nessuno dei soggetti affetti ha eseguito terapia con Ventilazione Meccanica Non Invasiva in modalità CPAP nel periodo post-operatorio.

Dei diciannove soggetti affetti da OSAS, 6 risultavano guariti con una percentuale di remissione pari al 32 %. Inoltre sono state ottenute variazioni statisticamente significative per ciò che riguarda i principali eventi respiratori nel sonno quali l'AHI ($p < 0,001$), le apnee ostruttive ($p < 0,001$), le apnee centrali ($p = 0,02$), le ipopnee ($p = 0,02$), la SaO_2 ($p = 0,001$) e l'indice ipossiémico ($p < 0,01$). Variazioni statisticamente

significative sono state ottenute inoltre nei sintomi caratteristici di OSAS quali il russamento notturno ($p < 0,01$), le apnee riferite ($p < 0,001$), i risvegli notturni associati a dispnea ($p < 0,05$), la nicturia ($p < 0,05$) e la sonnolenza diurna ($p < 0,001$), mentre tra i segni si segnala la riduzione della circonferenza del collo passata da $45,8 \pm 4,6$ cm a $40 \pm 5,5$ cm ($p < 0,01$). Tra le comorbidità associate ad OSAS, l'ipertensione arteriosa ha mostrato riduzioni statisticamente significative ($p < 0,01$) così come il diabete mellito di tipo 2 ($p < 0,01$).

L'esame spirometrico ha evidenziato invece un miglioramento della funzionalità respiratoria con variazioni statisticamente significative della Capacità Vitale (CV, $p < 0,01$) e del Volume di Riserva Espiratoria (ERV, $p < 0,01$).

L'analisi logistica mono e multivariata condotta alla ricerca di fattori predittivi di OSAS di grado severo ($AHI > 30$ eventi/h) ha evidenziato come unico fattore di rischio indipendentemente dall'età la circonferenza del collo.

Per quanto riguarda la funzione endocrino-metabolica sono stati ottenute variazioni statisticamente significative per l'insulino resistenza ($p = 0,03$), il diabete mellito di tipo 2 ($p = 0,001$) e l'ipertensione arteriosa ($p = 0,001$). Anche alcuni parametri antropometrici hanno evidenziato variazioni statisticamente significative, quali il peso, passato da un valore medio di $145,5 \pm 24,2$ a $98,5 \pm 24,8$ Kg ($p < 0,001$), l'IMC, passato da un valore medio di $51,7 \pm 5,6$ Kg/m² a un valore medio di $34,6 \pm 6,4$ Kg/m² ($p < 0,001$) e la circonferenza collo che passa da un valore medio di $45,6 \pm 4,6$ cm a $39,5 \pm 5,6$ cm ($p < 0,001$).

Tali dati confermano l'efficacia della chirurgia bariatrica sia sulla funzione endocrino-metabolica che su quella respiratoria.

Un'obiettivo futuro potrebbe essere quello di ampliare la casistica dei pazienti oggetto di questo studio per evidenziare l'eventuale presenza di fattori predittivi di OSAS. Sarebbe inoltre auspicabile confrontare i risultati ottenuti con quelli di una popolazione altrettanto numerosa di soggetti affetti da OSAS e con le medesime caratteristiche dei pazienti oggetto del nostro studio ($IMC \geq 40$ Kg/m²) ma trattati esclusivamente con Ventilazione Meccanica Non Invasiva.

2 INTRODUZIONE

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è un quadro morboso caratterizzato da episodi di parziale o completo collabimento delle vie aeree superiori che determinano eventi respiratori quali russamento, limitazione al flusso aereo ed ipopnee o apnee ostruttive [1].

Questi episodi di deficit della ventilazione sono di solito accompagnati ad ipossiemia e sono tipicamente conclusi da risvegli, che determinano una marcata frammentazione del sonno ed una ridotta quantità di sonno ad onde lente e movimenti oculari rapidi (REM), che contribuiscono alla comparsa di ipersonnolenza diurna [2].

Essa si manifesta sia durante i momenti di riposo quotidiano, come la lettura di un libro o il riposo pomeridiano, sia durante conversazioni con altre persone o anche alla guida di un veicolo, motivo per il quale i soggetti affetti da OSAS, in Europa, necessitano di segnalazione alla Motorizzazione Civile [2].

Altri sintomi frequentemente associati all'OSAS sono rappresentati dalla cefalea mattutina e da disturbi dell'umore che possono manifestarsi sia come irritabilità che come sindrome depressiva. Di frequente riscontro sono anche i disturbi di memoria e la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo oltre che la nicturia.

La patogenesi dell'OSAS è legata per lo più a fattori meccanici che possono contribuire in misura diversa a determinare una riduzione del flusso aereo attraverso le vie aeree superiori. Per questo motivo tra i fattori di rischio rivestono un ruolo determinante sia le alterazioni nasofaringee sia le alterazioni cranio facciali.

Un altro fattore importante predisponente allo sviluppo dell'OSAS è rappresentato dall'obesità. Essa determina alterazioni della meccanica respiratoria che si traducono in una riduzione della capacità funzionale residua o in una sindrome restrittiva nei casi di obesità severa. Inoltre, la presenza di una ipertrofia dei tessuti molli del collo può anche facilitare la comparsa di OSAS dato che durante il sonno questi tessuti possono comprimere le vie aeree superiori che, non essendo dotate di strutture solide di sostegno a livello dell'orofaringe, possono collassare determinando una riduzione del flusso aereo.

Il calo ponderale rappresenta quindi una possibile strategia terapeutica per ottenere la remissione dell'OSAS. Esso può essere ottenuto sia attraverso una dieta

eseguita sotto stretto controllo Medico sia attraverso intervento di chirurgia bariatrica nei pazienti candidabili a tale tipologia di intervento.

In alternativa o in associazione a tale strategia terapeutica, è possibile intervenire chirurgicamente sui difetti anatomici nasofaringei passibili di correzione chirurgica oppure possono essere proposti dei dispositivi (*oral appliances*) in caso di alterazioni cranio facciali.

La Ventilazione Meccanica Non Invasiva (VMNI) durante il sonno rappresenta tuttavia la principale forma di trattamento nei casi di grado moderato-severo di OSAS e può essere eseguita in varie modalità quali CPAP (*Continuous Positive Airways Pressure*), AutoCPAP, BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*) e AutoSV (*Auto Sevo Ventilation*), a seconda delle eventuali patologie concomitanti.

Il trattamento dell'OSAS è fondamentale in quanto essa rappresenta di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. E' infatti frequente il riscontro nei pazienti affetti da OSAS di comorbidità quali l'ipertensione arteriosa sistemica o la cardiopatia ischemica. Il diabete mellito così come l'obesità e le alterazioni del profilo lipidico, che spesso si associano all'obesità, contribuiscono in questa classe di pazienti a determinare un ulteriore aumento del rischio cardiovascolare.

2.1 Epidemiologia e fattori predisponenti

Il *Wisconsin Sleep Cohort Study* è lo studio longitudinale più lungo condotto per valutare l'impatto dei disturbi respiratori nel sonno sulla popolazione. Sono stati studiati i risultati degli esami polisonnografici di 602 pazienti scelti casualmente tra la popolazione del Wisconsin, con un'età compresa tra i trenta e i sessanta anni. Per valutare i cambiamenti nel tempo tutti i soggetti hanno eseguito la polisonnografia ogni quattro anni dall'inizio dello studio.

I suoi risultati sono stati pubblicati da Young T. et altri nel 1993 [3]. La prevalenza stimata calcolata era del 9 % per il sesso femminile e del 24 % per quanto riguarda il sesso maschile, considerando come criterio diagnostico un *Apnea-Hypopnea Index* (AHI) superiore o uguale a 5.

Considerando invece oltre all'AHI anche la sonnolenza diurna, valutata come risposta affermativa a tre domande riguardanti sensazione di eccessiva sonnolenza diurna, la percezione di non aver riposato nonostante le ore di sonno e la sensazione che la sonnolenza interferisca con la vita quotidiana, la prevalenza stimata scendeva al 2 % per il sesso femminile e al 4 % per quello maschile. Essa era inoltre maggiore nella fascia d'età compresa tra quaranta e quarantanove anni per gli uomini e tra cinquanta e sessant'anni per le donne.

L'età non veniva tuttavia identificata come fattore di rischio significativo per lo sviluppo di OSAS al contrario del genere, essendo la prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne, e dell'obesità, in quanto l'aumento di una deviazione standard di una qualunque misura dell'habitus corporeo determinava un aumento del rischio tre volte superiore ai soggetti normotipo di sviluppare OSAS. Allo stesso modo, un aumento di peso del 10 % provocava un aumento del rischio sei volte superiore rispetto ai soggetti normotipo senza OSAS di sviluppare la patologia.

I dati aggiornati al 2013 di questo studio fanno riferimento ad una casistica di 1520 individui (96 % non Ispanici) reclutati a partire dal 1988 per un totale di 4563 studi polisonnografici [4].

Tali dati sono stati valutati in base al sesso, all'età e all'IMC dei soggetti coinvolti nello studio. La prevalenza di OSAS stimata è salita al 14 % per il sesso maschile e al 5 % per il sesso femminile utilizzando come criterio diagnostico di OSAS un AHI maggiore o uguale a 5 e un punteggio superiore o uguale a 10 al questionario *Epworth Sleepiness Scale* [5], indicativo di sonnolenza diurna.

Inoltre la prevalenza di OSAS moderata ($15 \leq \text{AHI} \leq 30$) ha raggiunto il 13 % negli uomini e il 6 % nelle femmine con età compresa tra i 30 e i 60 anni.

Tale incremento sembrerebbe giustificabile con un aumento epidemico dell'obesità negli Stati Uniti d'America, motivo per il quale i risultati sono stati suddivisi non soltanto per sesso ed età ma anche in base all'IMC, cosicchè potessero essere confrontati con i risultati di altri studi condotti su altre popolazioni.

Esistono dati limitati per quanto riguarda la prevalenza di OSAS nella popolazione Ispanica, tuttavia è stata riportata un *odds ratio* significativamente più alto di casi di russamento e apnee dichiarati sia negli uomini che nelle donne Ispaniche rispetto ai Caucasici e agli Afroamericani [6]. Nelle popolazioni asiatiche invece la prevalenza stimata di OSAS è simile a quella stimata per le popolazioni occidentali, nonostante l'IMC medio risulti nettamente inferiore, ad indicare che altri fattori oltre all'obesità possono giocare un ruolo nella patogenesi del disturbo [6].

Le popolazioni asiatiche inoltre presentano, a parità di genere, età e IMC, un più alto grado di severità delle apnee ostruttive che sembra spiegabile con la maggiore prevalenza di alterazioni cranio facciali [6].

Gli Afro-Americani presentano invece una maggiore prevalenza di OSAS soprattutto nei soggetti nelle fasce estreme d'età, cioè al di sotto dei venticinque anni e al di sopra dei sessantacinque anni, contrariamente a quanto succede per la popolazione caucasica, nella quale la prevalenza di OSAS è maggiore per i soggetti di mezza età [7].

Per quanto riguarda l'incidenza di OSAS, i dati derivano da tre diversi studi i cui dati sono riportati in Tabella 2-1:

- *Cleveland Family Study* ha stimato che il 7,5 % di 286 soggetti valutati attraverso polisonnografia domiciliare, sviluppava OSAS almeno di grado moderato ($\text{AHI} > 15$) a distanza di cinque anni dall'esame basale.
- *Wisconsin Sleep Cohort* ha stimato che il 10,6 % dei 690 soggetti studiati con una polisonografia sviluppava OSAS almeno di grado lieve ($\text{AHI} > 5$) a distanza di quattro anni dall'esecuzione dell'esame basale.
- *Sleep Heart Health Study* ha stimato un'incidenza di OSAS, almeno di grado moderato ($\text{AHI} > 15$), dell' 11 % per gli uomini e del 4,9 % per le donne a distanza di cinque anni dall'esame basale.

Tabella 2-1 - Incidenza stimata di OSAS attraverso vari studi (modificata [6])

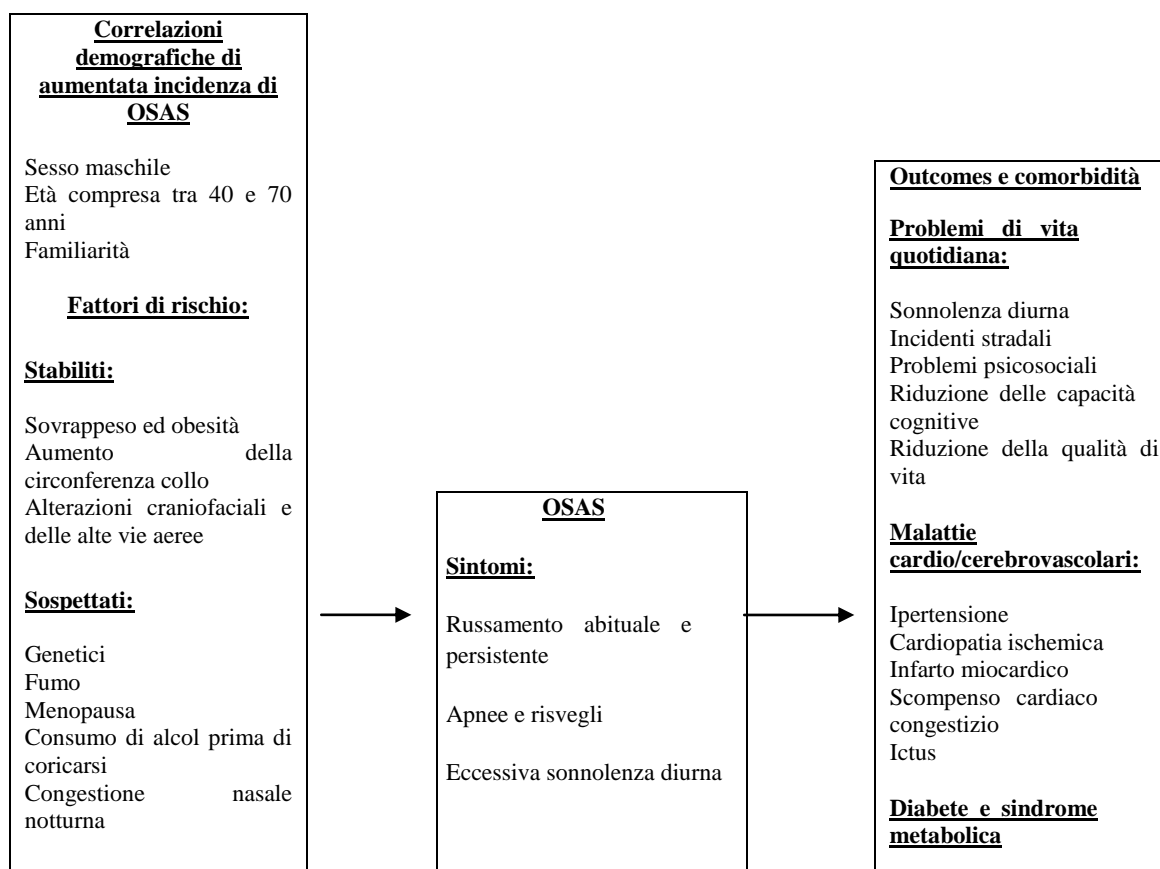
Studio	N	Anni di follow-up	Definizione	Incidenza
<i>Wisconsin Sleep Cohort</i>	554	4	AHI<5 vs AHI≥5	10,6%
<i>Cleveland Family</i>	286	5	AHI<5 vs AHI≥15	15% M 8,2% F
<i>Sleep Heart Health</i>	2968	5	AHI<5 vs AHI≥15	11,1% M 4,9% F

Il genere rappresenta uno dei principali fattori di rischio non modificabili ad incidere sulle OSAS. Il sesso maschile presenta infatti un rischio di sviluppare OSAS dalle due alle tre volte superiore rispetto al sesso femminile [6].

L'età rappresenta l'altro fattore di rischio non modificabile a giocare un ruolo, sebbene non ancora del tutto chiaro, nel determinismo dell'OSAS. La sua prevalenza sembra aumentare a partire dalla mezza età, tuttavia la prevalenza nei soggetti con età superiore ai 65 anni tende a livellarsi, dato che potrebbe essere l'espressione o di una remissione della patologia nell'età più avanzata o di un aumento della mortalità legato alla patologia stessa. Inoltre la presenza di OSAS nell'infanzia come nell'adolescenza non sembra confermare l'ipotesi che l'età avanzata rappresenti un fattore di rischio primariamente coinvolto nella patogenesi dell'OSAS [6].

L'obesità correla strettamente con lo sviluppo di OSAS ma non ci sono dati definitivi riguardo l'efficacia della perdita di peso, anche se sembra che sia la chirurgia bariatrica che la dieta possano avere effetti positivi sulle OSAS [8]. Secondo uno studio condotto su 54 pazienti in un arco di tempo di 5 anni l'aumento di peso determina sia un aumento degli eventi ostruttivi del sonno che della loro severità [9]. Al contrario una perdita di peso superiore al 5 % del proprio peso corporeo, ottenuta attraverso cambiamenti dello stile di vita, è necessaria per ottenere sia una riduzione del numero di eventi ostruttivi del sonno che della loro severità. Una perdita inferiore al 5 % del peso corporeo può determinare una riduzione degli eventi ostruttivi del sonno di severità inferiore ma non è tale da ridurre il rischio cardiovascolare. Nella Tabella 2-2 sono riportati i fattori di rischio e le conseguenze di OSAS.

Tabella 2-2 – Fattori di rischio, sintomi, outcomes e comorbidità delle OSAS nell’adulto (modificata [8]).



Il contributo dell’obesità, all’insorgenza di OSAS, è legato a molteplici fattori di natura sia morfologica che endocrino metabolica [10].

Tra le alterazioni morfologiche la circonferenza vita non sembra correlare significativamente con la OSAS. Più che la quantità di grasso viscerale, sembra essere la sua distribuzione ad influenzare maggiormente lo sviluppo della sindrome [11]. In particolare la deposizione del grasso corporeo nella parte superiore del corpo così come la deposizione del grasso cardiaco sembrano correlare maggiormente con il rischio di sviluppare OSAS [12].

La presenza di ipertrofia linguale così come un ispessimento della parete laterale del faringe e dei tessuti molli del collo correlano significativamente con il numero di eventi ostruttivi del sonno. Una circonferenza del collo superiore a 43 centimetri nell’uomo e a 41 centimetri nella donna rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS [13].

Anche le alterazioni del metabolismo dei soggetti obesi possono influire sulla patologia. La presenza di insulino resistenza [14] così come di intolleranza glucidica [15] rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di OSAS. Anche la presenza di uno stato d'infiammazione cronica, spesso associato all'obesità, è stato correlato alle OSAS soprattutto a causa dell'aumento di citochine circolanti [16-18], della Sieroamiloide A [16-18] e in alcuni casi anche della Proteina C Reattiva (PCR) [19,20].

Alterazioni del profilo ormonale nei soggetti obesi sono state associate alla OSAS. La leptina, nota come ormone della sazietà, viene prodotta dagli adipociti e si lega ai recettori presenti a livello del nucleo ventrale mediale dell'ipotalamo inducendo un senso di sazietà [21]. La privazione di sonno determina una riduzione dei livelli di leptina che può contribuire all'aumento di peso [22]. D'altra parte i soggetti obesi presentano livelli ematici elevati di leptina, verosimilmente a causa dei depositi di grasso viscerale. In questo caso la non responsività allo stimolo saziante della leptina sarebbe da ricondurre ad una desensibilizzazione dei recettori centrali [23]. La leptina sembra inoltre giocare un ruolo importante nel controllo dell'attività respiratoria potendo quindi risultare coinvolta nelle alterazioni del pattern respiratorio dei soggetti obesi [24,25].

Un altro ormone coinvolto è l'adiponectina. Essa migliora sia il metabolismo glucidico che quello lipidico determinando una riduzione del rischio cardiovascolare. I suoi livelli ematici nei soggetti obesi e in quelli affetti da OSAS sono ridotti. Tuttavia il trattamento con CPAP può incrementare i livelli sierici di adiponectina suggerendo che essa possa ridurre il rischio cardiovascolare [26,27].

Infine, i livelli sierici di grelina, ormone prodotto dalle cellule gastriche e stimolante l'appetito [28], risultano aumentati durante la notte nei soggetti obesi [29] e la privazione di sonno [30] può contribuire a sua volta ad aumentarne i livelli, peggiorando verosimilmente sia l'obesità che la OSAS [31].

L'obesità non rappresenta tuttavia, l'unico fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS. Anche le alterazioni cranio-facciali sono state correlate con un aumento del rischio. In particolare, un aumento dell'angolo ANB, espressione del rapporto antero-posteriore esistente tra mascella e mandibola, e una riduzione delle dimensioni della base cranica correlano significativamente con un aumentato rischio di sviluppo di OSAS nei pazienti non obesi [32]. Immagini ricostruite attraverso Risonanza Magnetica 3D hanno inoltre dimostrato come la micrognazia rappresenti nei soggetti di sesso

maschile un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia [33]. Tali immagini hanno anche evidenziato uno spostamento postero inferiore dell'osso ioide nei soggetti apnoici piuttosto che nei casi controllo, anche se questa specifica alterazione sembra piuttosto essere la conseguenza di un aumento delle dimensioni della base lingua piuttosto che la causa stessa di apnee nei soggetti con OSAS.

Altri fattori di rischio verosimilmente implicati nella patogenesi di OSAS, sono stati studiati.

Non vi sono dati certi riguardo il fumo di sigaretta tuttavia è stata osservata una maggiore prevalenza di fumatori tra i soggetti affetti da OSAS rispetto ai soggetti non affetti [34].

Anche il ruolo dell'assunzione di alcol risulta controverso. Esso sembra indurre un aumento del numero e della durata di apnee ostruttive nei soggetti affetti da OSAS di grado severo, in concomitanza con una riduzione dei livelli di saturazione ossiemoglobinica durante la prima ora di sonno [35]. Tuttavia nei soggetti forti russatori e nei soggetti affetti da OSAS di grado lieve, la moderata assunzione di alcol sembra indurre un aumento significativo del numero di apnee per ora di sonno senza però influire sulla loro durata o sulla concomitante desaturazione ossiemoglobinica [36].

Anche la congestione nasale sembra poter favorire le OSAS. In particolare valutazioni rinometriche ed ecografiche di soggetti affetti da rinite allergica hanno dimostrato la presenza di una netta riduzione dell'area media orofaringea conseguentemente all'edema delle alte vie aeree rispetto a casi controllo [37]. Inoltre il trattamento cronico con CPAP dei soggetti affetti da OSAS sembra ridurre la congestione nasale, suggerendo un possibile contributo dell'ostruzione nasale nel meccanismo patogenetico delle apnee ostruttive [38].

Fattori genetici sono stati chiamati in causa nel determinismo della sindrome. In particolare studi su famiglie hanno dimostrato la presenza di un carattere familiare piuttosto che sporadico della sindrome. Inoltre la presenza di soggetti affetti da disturbi respiratori nel sonno in multiple generazioni sembra sottostare ad un meccanismo di ereditarietà Mendeliana, i cui geni coinvolti sono ancora oggetto di ricerca. Allo stesso modo anche altri fattori di rischio per OSAS, come la distribuzione del grasso corporeo, le alterazioni cranio-facciali o l'obesità, sembrano poter trovare una spiegazione in specifici pattern genetici, non ancora chiaramente identificati [39].

Le OSAS però rappresentano di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di altre patologie soprattutto cardiovascolari [40]. I meccanismi attraverso i quali le OSAS aumentano il rischio cardiovascolare sono molteplici:

- Attivazione del sistema simpatico, legata alle apnee e che perdura anche durante le ore diurne [41];
- Azione di sostanze vasoattive come l'endotelina che si è dimostrato essere prodotta in vitro da cellule ipossiche [42]. Essa contribuisce ad elevare i valori di pressione arteriosa sistemica nei soggetti affetti da OSAS [43];
- Infiammazione, mediata sia dai fenomeni ipossiemici [44] che dalla privazione di sonno [45,46];
- Stress ossidativo legato al ripetersi di fenomeni ipossiemici e successiva reossigenazione ematica [47-49];
- Alterazioni endoteliali, il cui ruolo non è stato ancora del tutto chiarito [40];
- Insulino resistenza che correla indipendentemente dall'IMC con le OSAS [50-52];
- Trombosi, in quanto le OSAS correlano con attivazione piastrinica, aumento del fibrinogeno e del rischio di trombosi [53];
- Cambiamenti dei valori di pressione intratoracica che possono raggiungere valori di - 65 mmHg, provocando aumenti delle pressioni trasmurali negli atri, nei ventricoli e nell'aorta [54,55] e alterando la funzione ventricolare [54] e la stabilità emodinamica [56].

Gli effetti di tali alterazioni indotte dalle OSAS sull'apparato cardiovascolare si esplicano in vario modo:

- Ipertensione arteriosa sistemica: circa il 50 % dei soggetti affetti da OSAS presenta ipertensione arteriosa sistemica [57]. Essa sembra essere indotta dall'ipossiemia intermittente, dalla stimolazione chemorecettoriale [58] e dall'attivazione del sistema simpatico [58,59]. Gli effetti delle OSAS sulla pressione arteriosa sistemica si manifestano soprattutto sui soggetti di mezza età e si traducono in un aumento della pressione arteriosa sistolica [60].
- Scompenso cardiaco: la prevalenza di OSAS di grado moderato in 218 soggetti affetti da scompenso cardiaco considerati in uno studio prospettico era del 26 % [61]. L'ipertensione arteriosa sistemica rappresenta il principale fattore di rischio coinvolto nella patogenesi dello scompenso cardiaco [62]. In particolare

i picchi ipertensivi notturni raggiunti dai soggetti con OSAS predispongono maggiormente allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra [63].

- Stroke: non è chiaro se esso sia la causa piuttosto che la conseguenza di OSAS. Bassetti e Aldrich hanno dimostrato la presenza di un AHI > 10 nel 62 % dei soggetti che abbiano avuto un TIA rispetto al 12 % dei casi controllo, dato che potrebbe indicare come le OSAS possano precedere lo sviluppo di un *Transient Ischemic Attack* (TIA) [64]. Tuttavia, questo studio non ha trovato ulteriori conferme [65].

Sebbene sia possibile apprezzare una maggiore prevalenza di stroke nei soggetti con apnee ostruttive del sonno rispetto ai casi controllo, non sembra esistere attualmente una correlazione statisticamente significativa tra le due patologie [66]. Tuttavia uno studio condotto su un periodo di follow up di dieci anni ha dimostrato come il rischio di morte sia più elevato nei soggetti con stroke se questi presentano contestualmente OSAS indipendentemente da altri fattori di rischio come l'età, il sesso, l'IMC, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la fibrillazione atriale, il punteggio del questionario *Mini Mental State Examination Score* e il *Barthel Index of Activities of Daily Living* [67].

- Aritmie: sono state dimostrate nel 50% dei soggetti affetti da OSAS [40]. Le forme aritmiche più frequentemente riscontrate in questi soggetti sono le bradi aritmie come l'arresto sinusale, il blocco atrioventricolare di secondo grado oltre alla tachicardia ventricolare non sostenuta e ai battiti prematuri ventricolari [68-72]. Tuttavia non esistono ancora dati certi riguardo il possibile ruolo primario delle OSAS nel determinismo delle aritmie cardiache, specialmente per quanto riguarda la fibrillazione atriale. Uno studio di coorte retrospettivo condotto su più di 3500 soggetti senza pregressa o attuale fibrillazione atriale che hanno eseguito una polisonnografia notturna, ha dimostrato come sia l'obesità che le desaturazioni di ossigeno notturne siano entrambi fattori predittivi indipendenti di fibrillazione atriale, ma soltanto nei soggetti di età ≤ 65 anni [73].

Allo stesso modo non è chiaro il ruolo delle OSAS nel determinismo delle aritmie ventricolari. Il dato certo è dato dalla prevalenza di queste forme aritmiche, che sale al 66 % nei soggetti con OSAS contro una percentuale variabile tra lo 0 % e il 12 % della popolazione normale [68,69].

Inoltre la maggior parte dei pazienti con OSAS sviluppa aritmie ventricolari durante il sonno, specialmente nelle fasi di apnea [73-76]. Resta da chiarire se l'elevata prevalenza di episodi aritmici in soggetti con OSAS sia da ascrivere alla patologia in sé quanto piuttosto alla presenza di comorbidità di natura cardiovascolare.

- Cardiopatia ischemica: è stato stimato che i soggetti con malattia cardiovascolare ischemica presentano una prevalenza di disturbi respiratori nel sonno due volte superiore rispetto ai soggetti non affetti [77]. Tutti i fattori sopraelencati possono contribuire allo sviluppo di ischemia miocardica. Uno studio condotto su più di 200 soggetti non affetti da cardiopatia ischemica che hanno eseguito una TC entro tre anni dalla polisonnografia, ha dimostrato una significativa differenza nello score medio di calcificazione coronarica nei soggetti con disturbi respiratori del sonno rispetto ai soggetti che ne erano privi [78]. Tale score inoltre risultava peggiore nei soggetti con OSAS moderata e severa rispetto a quelli con OSAS di grado lieve. Analisi multivariate hanno dimostrato l'associazione indipendente tra OSAS e cardiopatia ischemica, misurabile come calcificazione coronarica [79-81]. Uno studio a lungo termine ha inoltre dimostrato un aumento dell'end point composto di morte, infarto miocardico ed eventi cerebrovascolari durante un periodo di follow up mediano di 5 anni. In questo studio tuttavia né l'indice di apnea-ipopnea né la desaturazione ossiemoglobinica sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti di end point di morte o infarto miocardico [82].
- Ipertensione arteriosa polmonare: episodi di hipertensione arteriosa polmonare si verificano frequentemente nei soggetti con disturbi respiratori del sonno. Rimane poco chiaro se la presenza di hipertensione arteriosa polmonare sia da ascrivere alle OSAS nei pazienti che non presentano patologie cardiache o polmonari [40].

L'ipossiemia sembra essere il fattore principalmente coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa polmonare, in quanto induce di riflesso la vasocostrizione dell'arteria polmonare [83,84]. Si tratta comunque di hipertensione arteriosa polmonare di lieve entità da ascrivere ad un'aumentata resistenza dei vasi polmonari [85], in risposta ad una maggiore sensibilità dell'arteria polmonare stessa allo stimolo ipossico [86]. Resta da chiarire se l'ipossiemia notturna possa essere sufficiente per determinare hipertensione

arteriosa polmonare o se anche l'ipossiemia diurna, di frequente riscontro in questi pazienti, sia richiesta a tale scopo. Il trattamento con CPAP può ridurre l'ipossiemia diurna e ridurre la risposta dell'arteria polmonare all'ipossia [87]. Tuttavia esistono dei fattori confondenti riguardo il ruolo dell'ipossiemia diurna come fattore patogenetico di ipertensione arteriosa polmonare nei soggetti con OSAS, in quanto sia l'obesità che la BPCO possono contribuire a ridurre i valori di ossiemia [86].

Resta pertanto da definire se le OSAS giochino un ruolo primario nel determinare patologie cardiovascolari, anche se esistono evidenze in letteratura circa l'elevata prevalenza di disturbi respiratori del sonno nei soggetti con malattia cardiovascolare.

Le OSAS non rappresentano soltanto un fattore di rischio per malattie cardiovascolari ma anche per incidenti stradali. Teran-Santos J. et altri [88] hanno valutato come la sonnolenza e la ridotta concentrazione alla guida possano contribuire ad avere incidenti stradali nei soggetti che erano stati recentemente ricoverati per incidente stradale rispetto alla popolazione normale. Sebbene la sonnolenza diurna valutata con *Epworth Sleepiness Scale* [5] non sia risultata significativamente diversa nei soggetti ricoverati rispetto ai casi controllo (punteggio medio di 5,9 nei soggetti ospedalizzati contro 5,7 dei casi controllo ($p = 0,67$)), l'indice di apnea-ipopnea era significativamente più alto ($AHI = 24 \pm 25$ eventi/h) nel primo gruppo rispetto al secondo ($AHI = 13,8 \pm 12$ eventi/h), ($p = 0,05$). Tale studio non ha tuttavia tenuto conto di alcuni fattori confondenti quali il numero di chilometri percorsi annui, significativamente più alto ($p = 0,007$) nei soggetti che avevano avuto incidenti stradali rispetto ai casi controllo, dell'ipertensione arteriosa, risultata anch'essa significativamente più frequente nei soggetti che avevano avuto incidenti rispetto ai casi controllo ($p = 0,002$) e del consumo di alcol nel giorno dell'incidente con un OR di 11,2 tra i soggetti che avevano avuto un incidente rispetto ai casi controllo.

Barbè F. et altri [89] hanno confermato che i soggetti con OSAS hanno un maggior numero o sono a maggior rischio di incidenti rispetto ai casi controllo, indipendentemente dal numero di chilometri annui percorsi e dal consumo di alcol. Hanno inoltre dimostrato come i soggetti con OSAS siano più sonnolenti, depressi e con una ridotta vigilanza e capacità di guida rispetto ai casi controllo ($p < 0,001$). Tuttavia nell'ambito dei soggetti con OSAS non sono state dimostrate associazioni significative tra il grado di sonnolenza diurna, numero di eventi respiratori, desaturazione notturna,

ansia e depressione, livello di vigilanza, capacità di guida e rischio di incidenti stradali. Restano ancora da definire i fattori correlati all'OSAS che possano influire sul rischio di incidenti stradali.

Infine, le OSAS sembrano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi del tono dell'umore. In base alla definizioni del DSM IV, Sharafkhaneh A. et altri [90] hanno dimostrato un'associazione significativa ($p < 0,001$) tra disturbi del tono dell'umore, ansia, disturbo post traumatico da stress, psicosi, demenza e OSAS. Tuttavia la correlazione tra OSAS e disordini psichiatrici rimane controversa e necessita di ulteriori studi volti a capire l'efficacia reciproca del trattamento sia dei disturbi psichiatrici che delle OSAS [91].

2.2 Fisiopatologia

I fattori di rischio precedentemente esposti predispongono in misura variabile a rendere maggiormente collassabile l'orofaringe. Essa non è dotata di strutture solide di supporto ad eccezione della sua porzione superiore, il rinofaringe, che è ancorata alla base cranica e della sua porzione inferiore che è invece ancorata alle cartilagini laringee. Nella specie umana la maggiore tendenza alla collassabilità dell'orofaringe è legata in parte alla posizione dell'osso ioide sul quale si inseriscono i muscoli dilatatori del faringe, cioè i muscoli genioglosso e tensore del velo palatino. L'osso ioide infatti, contrariamente a quanto riscontrabile in altri mammiferi, in cui risulta strettamente articolato con il processo stiloideo dell'osso temporale, non presenta nell'uomo alcun legame con altre strutture solide di sostegno. Questo aspetto, associato alla funzione fondamentale esercitata durante il sonno dai muscoli dilatatori del faringe che su esso si inseriscono, contribuisce a spiegare la tendenza dell'orofaringe a collassare durante il sonno.

Nonostante questo peculiare assetto anatomico, la pervietà delle vie aeree viene mantenuta, durante lo stato di veglia, proprio grazie all'azione riflessa dei muscoli dilatatori del faringe. Durante le fasi NREM del sonno, e in misura ancora maggiore nelle fasi REM, si apprezza, invece, non soltanto una riduzione dell'attività elettromiografica di questi muscoli e del diaframma, ma anche una ridotta attivazione elettrica dei neuroni inspiratori, tali da determinare una condizione di ipotonia muscolare. Essa, in soggetti predisposti, grazie anche al decubito supino e alla conseguente azione della forza di gravità sull'orofaringe, contribuisce al collabimento delle vie aeree superiori, provocando eventi ostruttivi che limitano il flusso aereo.

L'orofaringe può essere considerata alla stregua di un segmento collassabile compreso tra due tubi rigidi all'interno dei quali vigono delle pressioni variabili in base alle fasi del ciclo respiratorio. Durante l'inspirazione la pressione a monte dell'orofaringe ($P_{upstream}$) è uguale alla pressione atmosferica. La pressione a valle ($P_{downstream}$) è invece inferiore a quella presente nell'orofaringe ($P_{critica}$) ed assume un valore negativo. Fintanto che la $P_{downstream}$ è minore della $P_{critica}$, il flusso aereo in entrata è garantito. Quando essa eguaglia la $P_{critica}$, si verifica una parziale riduzione del flusso aereo che viene invece mantenuto dalla $P_{upstream}$. Quando questa diventa inferiore alla $P_{critica}$ si verifica allora il completo collabimento dell'orofaringe.

Viceversa, durante l'espiazione, è la presenza di una *P downstream* positiva a garantire il flusso aereo in uscita.

Nei soggetti con OSAS, l'ipertrofia dei tessuti molli, l'aumentato spessore delle pareti laterali del faringe, le alterazioni craniofaciali, la distribuzione del grasso corporeo, l'edema delle mucose di rivestimento delle vie aeree sono tutti fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio di collasso delle alte vie aeree, attraverso un aumento della *P critica*. E' stato infatti dimostrato come essa raggiunga valori pari o superiori a quelli della pressione atmosferica ($P_{critica} \geq 0 \text{ cmH}_2\text{O}$) nei soggetti con OSAS rispetto ai soggetti con normale pattern respiratorio durante il sonno ($P_{critica} \leq -10 \text{ cmH}_2\text{O}$).

A questi fattori meccanici se ne aggiungono altri che sono invece di natura neuromuscolare. Durante le fasi NREM e soprattutto REM del sonno è possibile riscontrare una riduzione della attività tonica e fasica elettromiografica dei muscoli dilatatori del faringe, il cui contributo a mantenere pervie le vie aeree superiori può quindi venire a mancare in soggetti predisposti. In condizioni normali, durante l'inspirazione, la pressione negativa che viene a crearsi nell'orofaringe determina una riduzione del lume delle vie aeree. Questa, stimolando i meccanocettori della laringe e in parte quelli presenti nelle pareti del faringe, favorisce le proiezioni afferenti al SNC attraverso i nervi laringeo superiore, genioglosso e trigemino. Tale stimolo crea di riflesso l'attivazione dei muscoli dilatatori del faringe e una riduzione della contrazione del muscolo diaframma, aumentando quindi la pressione all'interno delle vie aeree superiori e determinando i caratteristici movimenti in opposizione di fase del torace rispetto all'addome durante gli episodi di apnea. Allo stesso modo il ridotto stiramento dei meccanocettori polmonari, dovuto all'incremento delle resistenze aeree conseguenti al collasso delle stesse, induce l'attivazione di un riflesso vagale che promuove il tono dei muscoli laringei e della lingua, contribuendo all'attività dei muscoli dilatatori del faringe.

Nei soggetti predisposti il collasso delle vie aeree può verificarsi sia al termine dell'espiazione sia durante l'inspirazione. Nel primo caso è verosimilmente legato alla mancata contrazione dei muscoli dilatatori del faringe che si verifica durante l'atto inspiratorio o dalla presenza di una pressione intraluminale positiva ma non sufficiente a contrastare quella esercitata dai tessuti esterni. Questa sembra rappresentare la forma più frequente di apnea ostruttiva. Le apnee che si verificano, invece, durante l'inspirazione sembrano legate ad una mancata coordinazione tra l'attivazione dei

muscoli dilatatori del faringe e quella dei muscoli inspiratori che determinano una pressione intraluminale talmente negativa da provocare il collasso delle vie aeree superiori. In questo caso la stimolazione delle vie riflesse che portano all'attivazione dei muscoli dilatatori del faringe e alla riduzione della contrazione del diaframma determina i caratteristici movimenti in opposizione di fase del torace e dell'addome che si verificano durante gli episodi ostruttivi.

Anche la stimolazione dei chemocettori periferici e centrali ha un ruolo importante soprattutto nel mantenimento della ciclicità degli eventi ostruttivi. Durante un episodio di apnea, la cessazione del flusso aereo provoca ipoventilazione polmonare con conseguente aumento dei valori di PaCO_2 . L'aumentata concentrazione di anidride carbonica nel sangue stimola i chemocettori centrali e periferici provocando dei microrisvegli elettroencefalografici, definiti *arousals*, i quali a loro volta rappresentano uno stimolo all'iperventilazione. Attraverso di essa la PaCO_2 scende fino a valori inferiori ai 40 mmHg. L'ipocapnia che ne deriva provoca a sua volta una riduzione della ventilazione alveolare che conduce all'apnea. Durante la veglia questo evento viene scongiurato dal fatto che aumenti della PaCO_2 possono portare all'iperventilazione come meccanismo compensatorio che viene interrotto una volta tornati a valori normali di PaCO_2 . Durante il sonno, la soglia di concentrazione di anidride carbonica che determina l'attivazione dell'iperventilazione è più bassa, condizione che facilita l'insorgenza di ipocapnia, ipoventilazione e dunque di eventi ostruttivi. Inoltre il valore di PaCO_2 necessario per riportare il soggetto ad uno stato eupnoico è di circa 3-4 mmHg superiore al valore necessario ad indurre apnea. Di conseguenza quando tale valore viene raggiunto, in realtà il soggetto si trova di nuovo in una condizione di ipercapnia tale da far ricominciare il ciclo [92].

Il russamento, caratteristica fondamentale di OSAS, origina proprio a livello del tratto compreso tra il nasofaringe e l'epiglottide. Il russamento coinvolge il palato molle, l'uvula, le tonsille e i pilastri tonsillari, il base lingua e i muscoli faringei. Esistono almeno cinque fattori che sono stati individuati come coinvolti nella patogenesi del russamento:

- Atonia muscolare durante le fasi NREM e REM del sonno in quanto l'inadeguato supporto dei muscoli dilatatori del faringe e del genioglossa nel determinare la protrusione della lingua fanno sì che quest'ultima si porti indietro all'interno dell'orofaringe a ridosso del palato molle, dell'uvula e delle pareti faringee, creando vibrazioni che sono alla base del russamento;

- Presenza di masse occupanti spazio che possono ulteriormente ridurre lo spazio orofaringeo;
- Micro e retrognazia in quanto possono non essere sufficienti a mantenere la lingua in posizione avanzata durante le fasi del sonno;
- Limitazione del flusso aereo nasale e quindi della $P_{upstream}$. Se essa si riduce si raggiunge più rapidamente la P critica nell'orofaringe, condizione che predispone all'avvicinamento dei tessuti molli e alla generazione di vibrazioni che sono alla base del russamento [93].

2.3 Diagnosi

I criteri diagnostici di OSAS si basano sia sull'evidenza di segni e sintomi clinici individuati attraverso la raccolta di un'adeguata anamnesi incentrata sulle caratteristiche del sonno e attraverso un attento esame obiettivo, sia sulla base dei reperti ottenuti mediante appropriati esami diagnostici.

ANAMNESI:

Essa si concentra su due diversi aspetti:

- Inquadramento clinico generale del paziente: ha lo scopo di individuare i pazienti con sospetta OSAS attraverso la raccolta di informazioni relative ad una storia di russamento notturno e sonnolenza diurna oltre che sulla presenza obiettiva di obesità, retrognazia e ipertensione arteriosa. In questa fase è importante anche raccogliere informazioni riguardo la presenza di comorbidità che consentano di inquadrare il paziente come ad alto rischio di OSAS quali: obesità, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa sistemica refrattaria al trattamento, ictus, diabete mellito di tipo 2, aritmie notturne, ipertensione arteriosa polmonare. Vengono inoltre considerati come ad alto rischio di OSAS i conducenti di mezzi pesanti ed i candidati alla chirurgia bariatrica [99].
- Inquadramento clinico del paziente ad alto rischio di OSAS: in questa fase vanno indagate nello specifico, le caratteristiche del sonno del soggetto con sospetta OSAS. Particolare attenzione deve essere posta ad un'anamnesi positiva per russamento notturno, apnee (spesso riferite dal partner del soggetto affetto), risvegli notturni associati a dispnea, sonnolenza diurna valutata attraverso il questionario *Epworth Sleepiness Scale* [9], ore di sonno per notte, cefalea mattutina, nicturia e disturbi del tono dell'umore e di memoria.

L'esame obiettivo è invece rivolto ad individuare la presenza di fattori predisponenti allo sviluppo di OSAS quali: $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, circonferenza collo ≥ 43 cm nell'uomo e ≥ 41 cm nella donna, retrognazia, macroglossia, ipertrofia dell'uvula e del palato molle, ipertrofia tonsillare, Mallampati classe 3 o 4, alterazioni nasali (deviazione del setto, presenza di polipi nasali, ipertrofia dei turbinati) [94].

Una volta identificati i soggetti con sospetta OSAS sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo è necessario ottenere una conferma diagnostica attraverso specifici esami strumentali.

In base alle Linee Guida 2015 della Regione Toscana per la diagnosi e la cura dell'insufficienza respiratoria e dei disturbi sonno correlati [95], prima di indirizzare i soggetti ad una indagine strumentale, devono essere ricercati i seguenti sintomi e segni clinici:

- Russamento abituale e persistente (tutte le notti da almeno 6 mesi);
- Pause respiratorie nel sonno riferite dal partner;
- Risvegli con sensazione di soffocamento in soggetto russatore (non necessariamente abituale);
- Sonnolenza diurna;
- Cefalea mattutina;
- Disturbi cognitivi e dell'umore;
- Nicturia;
- Disturbi sessuali;
- $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$;
- Circonferenza collo $\geq 43 \text{ cm}$ per l'uomo e $\geq 41 \text{ cm}$ per la donna;
- Dismorfismi craniofaciali e alterazioni orofaringee (tutte le alterazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree).

Sulla base delle informazioni raccolte possono quindi essere indirizzati all'esecuzione di un monitoraggio strumentale del sonno tutti quei pazienti che presentino [96]:

- Russamento abituale e persistente da solo o con altri sintomi o segni;
- Almeno 2 degli altri sintomi, diversi dal russamento abituale e persistente (pause respiratorie + risvegli con soffocamento o pause respiratorie + sonnolenza diurna o risvegli con soffocamento + sonnolenza diurna);
- La presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente + almeno 2 segni;
- La presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente + almeno un segno in soggetti in cui il russamento non è accertabile (il paziente dorme solo).

ESAMI STRUMENTALI:

La valutazione dei pazienti ad alto rischio di OSAS prevede l'esecuzione di [95]:

- Prove di funzionalità respiratoria;
- Emogas analisi su sangue arterioso;
- Radiografia del torace in 2P standard;
- Elettrocardiogramma (Ecg);
- Misurazione della pressione arteriosa;
- Classe Mallampati e rinoscopia.

Tale indagini hanno lo scopo di escludere eventuali comorbidità o complicanze già in atto.

La diagnosi di OSAS non può prescindere da un monitoraggio strumentale durante il sonno [95].

Le metodiche di monitoraggio strumentale notturno riconosciute dall'AIMS/AIPO nel 2001 [97] e dall' American Sleep Disorder Association nel 1997 [98] sono 4:

- Monitoraggio cardiorespiratorio ridotto: prevede la registrazione di almeno questi quattro parametri: flusso aereo, frequenza cardiaca, ossimetria, posizione.
- Monitoraggio cardiorespiratorio completo: prevede la registrazione di rumore respiratorio, flusso aereo, frequenza cardiaca, ossimetria, posizione, movimenti toraco-addominali.
- Polisonnografia notturna con strumentazione portatile che prevede la registrazione dei parametri che consentono l'identificazione dei periodi di sonno e la distinzione fra il sonno REM e NREM oltre ai parametri ottenuti con il monitoraggio cardiorespiratorio notturno completo.
- Polisonnografia notturna in laboratorio: registrazione dei parametri che prevedono la lettura del sonno secondo i criteri standard per la valutazione di macro e microstruttura (EMG dei muscoli sub mentonieri; EEG; EOG) oltre ai parametri del monitoraggio cardiorespiratorio completo ed, eventualmente, la pressione endoesofagea e i movimenti degli arti.

Il monitoraggio cardiorespiratorio completo permette di valutare in modo attendibile il pattern respiratorio notturno del paziente. Qualora i risultati di questo esame non siano tali da giustificare la sintomatologia clinica del paziente (sonnolenza diurna, cefalea mattutina, sonno non ristoratore) o la presenza di alterazioni

emogasanalitiche, si pone l'indicazione all'esecuzione di una polisonnografia notturna in ambulatorio. Essa si rende peraltro obbligatoria nei casi dubbi dopo monitoraggio cardiorespiratorio e polisonnografia portatile.

CRITERI DIAGNOSTICI:

I criteri diagnostici per la diagnosi di OSAS sono riportati nella Tabella 2-3.

Oltre ai sintomi in essa elencati, per la diagnosi è necessario un rilievo, al monitoraggio strumentale notturno, di un Indice di Apnee Ipopnee (AHI) ≥ 5 oppure un *Respiratory Disturbance Index* (RDI) > 5 .

- *Apnea Hypopnea Index* (AHI) [1]: corrisponde alla somma del numero di apnee e ipopnee per ora di sonno o per ora di registrazione utile qualora venga usato il monitoraggio cardiorespiratorio notturno come esame diagnostico.

Le apnee si definiscono come la cessazione o riduzione del flusso aereo $>90\%$ rispetto al valore basale, di durata superiore ai 10 sec. Il valore basale viene calcolato come la media dell'ampiezza dei flussi aerei dei due minuti antecedenti l'inizio dell'evento ostruttivo nei soggetti che abbiano un pattern respiratorio stabile. Viene invece calcolato come media dell'ampiezza dei tre respiri più profondi verificatisi nei due minuti antecedenti l'inizio dell'evento ostruttivo nei soggetti con pattern respiratorio instabile.

Si suddividono in apnee ostruttive, legate al collasso delle vie aeree superiori; centrali, legate al venir meno del drive respiratorio sui muscoli respiratori; miste.

Le ipopnee vengono definite come una riduzione del flusso aereo $> 30\%$ del riferimento per un periodo superiore ai 10 sec, associata ad una desaturazione ossiemoglobinica $\geq 4\%$.

Sulla base di questo indice è possibile porre diagnosi di OSAS e stabilirne la severità:

- $5 \leq \text{AHI} < 15$: OSAS di grado lieve;
- $15 \leq \text{AHI} \leq 30$: OSAS di grado moderato;
- $\text{AHI} > 30$: OSAS di grado severo.

L'identificazione del grado di severità delle OSAS è da ascrivere al fatto che un $\text{AHI} > 30$ è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa sistemica [99]. Al contrario un $\text{AHI} < 5$ non aumenta il

rischio di sviluppare ipertensione arteriosa sistemica, sonnolenza diurna o di provocare incidenti stradali [99-102].

- *Respiratory Disturbance Index (RDI)*: corrisponde al numero di apnee, ipopnee e di *Flow-Limitation Arousal* (o RERA) per ora di sonno. Si tratta di un indice esclusivamente polisonnografico.

Il *Flow-Limitation Arousal* rappresenta un evento respiratorio di almeno 10 sec caratterizzato da un pattern di atti respiratori con limitazioni di flusso inspiratorio che cessa in corrispondenza di un arousal, cioè di un evento documentabile esclusivamente tramite la polisunnografia e caratterizzato da un brusco cambio nella frequenza EEG di fondo che può includere onde theta, alfa e/o frequenze superiori a 16Hz, con una durata di almeno 3 sec. La *flow limitation* viene valutata come appiattimento di durata $> 1/3$ del totale della porzione inspiratoria della curva di flusso.

Il *Respiratory Effort Related Arousal* (RERA) rappresenta invece la registrazione di una serie di atti respiratori con progressivo incremento della pressione endotoracica di durata pari ad almeno 10 sec che si conclude con un improvviso ritorno della pressione endotoracica al valore basale associato ad un arousal.

Data la sostanziale coincidenza delle *flow limitations* con i RERA è possibile identificare i RERA con gli episodi di limitazione di flusso associati ad arousal [1].

Tabella 2-3 - Criteri necessari per porre diagnosi di OSAS.

CRITERI DIAGNOSTICI DI OSAS (necessari e sufficienti):	
Almeno uno tra i seguenti sintomi:	<ul style="list-style-type: none"> - Russamento riferito - Sonnolenza diurna - Sonno non ristoratore - Fatica diurna - Frammentazione del sonno - Risvegli con sensazione di soffocamento - Apnee riferite
Almeno uno dei seguenti rilievi:	<ul style="list-style-type: none"> - AHI ≥ 5 - RDI ≥ 5

Esistono poi altri parametri che possono essere raccolti attraverso il monitoraggio strumentale notturno e che possono avere una valenza ai fini delle scelte terapeutiche:

- *Oxygen Desaturation Index*: esprime il numero di desaturazioni $\geq 4\%$ per ora di sonno;
- Media delle desaturazioni: esprime la media dei valori minimi delle desaturazioni. Sulla base di questo parametro viene valutata la severità delle desaturazioni:
 - Desaturazioni di lieve entità: media delle desaturazioni $\geq 90\%$;
 - Desaturazioni di moderata entità: $85\% \leq$ media delle desaturazioni $< 90\%$;
 - Desaturazioni di grave entità: media delle desaturazioni $< 85\%$.

Essa permette l'identificazione di quei pazienti con insufficienza respiratoria notturna associata ad OSAS che necessitino di O_2 terapia. In particolare l'insufficienza respiratoria notturna associata ad OSAS viene diagnosticata qualora sia riscontrata la presenza di almeno uno dei seguenti parametri:

- $SaO_2 < 90\%$ per almeno 5 min consecutivi con nadir $< 85\%$;
- $SaO_2 < 90\%$ per $> 30\%$ del tempo analizzato;
- SaO_2 notturna $< 90\%$ per almeno l'1 % del tempo totale di sonno associata ad ossiemia in veglia $< 90\%$ del valore teorico.
- Indice di ipossiemia: esprime la percentuale del tempo di registrazione trascorso con saturazione al di sotto del 90 %.

L'importanza di questi parametri è legata al fatto che sia l'AHI che RDI non considerano né la durata né il grado di severità delle desaturazioni.

Nella Tabella 2-4 sono riportati i fattori condizionanti la severità di OSAS.

Tabella 2-4 - Fattori condizionanti la gravità di OSAS.

FATTORI CONDIZIONANTI LA SEVERITA' DI OSAS	
AHI	$5 \leq AHI < 15$: OSAS di grado lieve $15 \leq AHI \leq 30$: OSAS di grado moderato $AHI > 30$: OSAS di grado severo
MEDIA DELLE DESATURAZIONI %	$\geq 90\%$: desaturazione di grado lieve $\geq 85\%$ ma $< 90\%$: desaturazione di grado moderato $< 85\%$: desaturazione di grado severo

Kulkas A. et al. [103] hanno recentemente posto l'attenzione su di un ulteriore parametro che si è dimostrato maggiormente accurato rispetto al solo AHI nella definizione della severità degli episodi ostruttivi:

- *Obstruction Severity*: somma del prodotto tra durata degli eventi ostruttivi e le relative aree di desaturazione normalizzata per il tempo totale di registrazione. Il significato di questo indice è da ricercarsi nel fatto che l'AHI non considera né la durata degli eventi ostruttivi né la gravità delle desaturazioni ad esso associate. Soggetti con OSAS di grado moderato potrebbero quindi andare incontro ad apnee di durata maggiore rispetto ad individui con OSAS di grado severo nonostante questo possa comportare conseguenze peggiori sullo stato di salute. Allo stesso modo desaturazioni più profonde e di lunga durata possono avere conseguenze altrettanto importanti sullo stato di salute dei pazienti affetti da OSAS rispetto a desaturazioni di durata e profondità minori [103].

Una volta diagnosticata la OSAS, altri accertamenti di diagnostica strumentale possono essere richiesti al paziente [95]:

- Visita otorinolaringoiatrica o eventuali indagini di imaging (TC cranio, RM encefalo, cefalometria), volte ad identificare la presenza di eventuali alterazioni anatomiche che predispongano alla comparsa di OSAS e che siano passibili di correzione chirurgica;
- Holter pressorio, per identificare eventuali alterazioni dei valori pressori;
- Holter cardiaco, per escludere la presenza di episodi aritmici durante il sonno;
- Ecocardiogramma, per evidenziare un iniziale impegno cardiaco e/o uno stato di ipertensione polmonare;
- Emocromo, elettroliti ematici, proteinuria nelle 24h, profilo glicemico, profilo tiroideo;
- Visita endocrinologica per i soggetti obesi per eventuale trattamento dietetico o farmacologico oltre che per la valutazione per eventuale intervento di chirurgia bariatrica.

2.4 Terapia

Le strategie di trattamento di OSAS sono molteplici e tengono conto delle specifiche caratteristiche del paziente; oltre alle misure preventive (trattamento dell'obesità, cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta, astensione dal consumo di alcol, trattamento delle comorbidità che rappresentano un fattore di rischio [95]), le principali terapie per il trattamento della OSAS sono:

- Ventilazione Meccanica Non Invasiva;
- *Oral appliances*;
- Terapia medica;
- Terapia chirurgica otorinolaringoiatrica;
- Terapia chirurgica bariatrica.

VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA (VMNI)

La VMNI in modalità CPAP (*Continuous Positive Airways Pressure*) rappresenta la terapia suggerita dalla maggior parte degli Autori, in assenza di fattori causali risolvibili mediante altro specifico trattamento [95].

L'indicazione al trattamento dipende dalla gravità della malattia e dalla presenza di comorbidità:

- AHI o RDI ≥ 15 in associazione alle misure preventive indipendentemente dai sintomi clinici e dalla presenza di comorbidità;
- $5 \leq \text{AHI o RDI} < 15$ in presenza di sintomi clinici come la ipersonnolenza o di malattie cardiovascolari (cardiopatia ischemica, ipertensione, ischemia cerebrale) [95].

In assenza di sintomi o di malattie cardiovascolari, quest'ultimo gruppo di pazienti non deve essere trattato con VMNI ma deve essere seguito con un monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno da eseguirsi entro due anni dal momento della diagnosi.

L'obiettivo della VMNI è quello di ottenere, attraverso il valore più basso di CPAP, che verrà considerato come valore terapeutico:

- AHI < 5 eventi/ora;
- ODI < 5 eventi/ora;
- Saturazione ossiemoglobinica media > 90 %;

- Sostanziale abolizione della limitazione del flusso aereo [95].

L'efficacia della CPAP nel trattamento delle OSAS è dovuta all'erogazione di una pressione positiva continua all'interno delle vie aeree che ne garantisce la pervietà [104]. Essa corrisponde al valore della cosiddetta *Expiratory Positive Airway Pressure* (EPAP), cioè alla pressione che vige all'interno delle vie aeree al termine di un atto espiratorio.

Tale pressione può essere erogata in tre diverse modalità:

- CPAP: sfrutta un unico valore pressorio per determinare la correzione degli eventi ostruttivi. Esso viene erogato in maniera continua durante tutto il ciclo respiratorio. Questa rappresenta la modalità di riferimento per il trattamento dell'OSAS di grado moderato e severo oltre che per le forme lievi ma sintomatiche [105];
- AutoCPAP: sfrutta anch'esso un unico valore pressorio il quale però, a differenza della precedente modalità, può variare all'interno di un range di pressioni prestabilito. Questa modalità risulta utile in quei casi in cui l'utilizzo di un valore pressorio medio non consente di raggiungere gli obiettivi terapeutici a causa di una eccessiva variabilità delle pressioni erogate [104]. Può essere inoltre utilizzata per la titolazione domiciliare della CPAP attraverso un periodo di prova di una o due notti in pazienti con OSAS di grado moderato o severo in assenza di comorbidità. Tale modalità non è invece indicata per la titolazione della CPAP o per il trattamento di OSAS nei pazienti affetti da comorbidità quali lo scompenso cardiaco cronico o patologie polmonari croniche quali la BPCO oltre che nei pazienti in cui ci si aspetta desaturazioni ossiemoglobiniche notturne, pazienti che non russano o che presentano apnee centrali [106].
- BiLevel: essa sfrutta due diversi livelli di pressione. La pressione più bassa corrisponde alla EPAP, cioè alla pressione di fine espirazione, mentre la pressione più alta corrisponde alla IPAP (*Inspiratory Positive Airway Pressure*). Questa modalità ha due vantaggi rispetto alla CPAP:
 - consente di mantenere pervie le vie aeree superiori attraverso una pressione inferiore a quella media utilizzata in modalità CPAP. Questo aspetto può rendere più tollerabile la VMNI in alcuni pazienti che abbiano difficoltà ad espirare contro una pressione positiva più alta;

- la presenza di una pressione positiva inspiratoria (IPAP) consente di aumentare il volume corrente e conseguentemente contribuisce a ridurre i valori di PaCO₂. Questo aspetto si rivela utile soprattutto in quei pazienti che ipoventilano durante il sonno o in quei pazienti che presentano patologie polmonari, fatica dei muscoli respiratori o deformità della cassa toracica come la cifoscoliosi. In particolare la modalità BiLevel si è rivelata una scelta migliore rispetto alla CPAP per il trattamento dell'OSAS nei pazienti affetti da BPCO o dalla Sindrome Obesità – Ipoventilazione [104,105].

La titolazione della CPAP, una volta diagnosticata la OSAS, può avvenire attraverso vari modi [95]:

- polisonnografia completa di laboratorio con personale di sorveglianza dedicato e titolazione manuale della CPAP (standard di riferimento);
- indagine polisonnografica completa in laboratorio (con o senza la presenza di personale di sorveglianza dedicato) con titolazione eseguita con Auto-CPAP;
- indagine polisonnografica completa o monitoraggio cardiocircolatorio completo eseguito durante CPAP il cui valore è stato ottenuto da precedenti registrazioni notturne con AutoCPAP.

La titolazione della CPAP mediante AutoCPAP deve derivare da una revisione critica (e non automatica) dei dati ottenuti. Essi devono essere stati raccolti per almeno due notti e per un periodo di almeno 4 ore durante le quali il paziente abbia trascorso almeno il 10 % del tempo in posizione supina [95].

Nei pazienti affetti da comorbidità (scompenso cardiaco cronico, Sindrome Obesità – Ipoventilazione, apnee centrali, patologie neuromuscolari) la titolazione della CPAP deve avvenire manualmente soltanto attraverso una polisonnografia notturna in laboratorio con personale di sorveglianza dedicato [95].

La VMNI non presenta particolari effetti collaterali. Una revisione sistematica degli studi condotti sull'aderenza alla CPAP ha dimostrato come tra i fattori che più condizionano la compliance al trattamento si trovino le alterazioni nasali come l'ipertrofia dei turbinati o l'edema delle mucose, lo status socio-economico oltre a disturbi del tono dell'umore, quali la depressione. I reclami riguardano più frequentemente l'adattamento all'interfaccia ma generalmente non sono tali da compromettere l'aderenza al trattamento, mentre invece l'utilizzo di umidificatori che evitino la secchezza delle mucose, sembra migliorarla, soprattutto nei pazienti che lamentano tale fastidio già prima dell'inizio del trattamento. Anche la claustrofobia legata all'utilizzo dell'interfaccia sembra un fattore limitante solo nella fasi iniziali del trattamento. Tuttavia, il problema reale è legato alla scarsa

consapevolezza dei pazienti che utilizzano la CPAP della reale efficacia che essa ha sui loro sintomi. La maggior parte di essi infatti non attribuisce i propri sintomi alla OSAS condizionando quindi la compliance alla terapia. In quest'ottica devono essere quindi intrapresi dei programmi di motivazione del paziente all'uso corretto della CPAP, al fine di rendere efficace la terapia [107].

La terapia con VMNI risulta efficace se eseguita per almeno 4 ore/notte.

Tale parametro è utile ai fini del follow-up. Esso deve essere eseguito a distanza di circa 3 mesi dalla prima prescrizione attraverso un controllo ambulatoriale. Se si tratta di un controllo successivo al primo, i tempi per il follow up sono variabili dai 3 ai 24 mesi sulla base dell'aderenza al trattamento da parte del paziente e sull'eventuale persistenza di sintomi quali l'ipersonnolenza diurna in un paziente altrimenti compliant [95].

In ogni caso il follow up deve essere condotto dallo stesso centro prescrittore della terapia che deve essere in possesso di programmi educazionali adeguati (in grado di valutare aspetti quali insorgenza di effetti collaterali, dieta, astinenza dall'alcol, astinenza dall'abitudine al fumo di tabacco, gestione corretta del ventilatore e della maschera utilizzata).

ORAL APPLIANCES

Gli OA hanno la funzione di aprire e mantenere tali le vie aeree durante il sonno mediante il riposizionamento della mandibola e della lingua, in modo tale da evitare il collasso delle vie aeree [108]. L'applicazione di un OA infatti si è dimostrata efficace nel determinare un aumento delle aree retro palatali e retroglottica, ma meno efficace nell'aumentare la superficie laterale del faringe, le cui dimensioni, se eccessive, possono compromettere l'efficacia del device.

I dispositivi riconosciuti dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'OSAS sono stati classificati come dispositivi medici e appartengono a tre diverse categorie condividendo comunque il principio di funzionamento [109]:

- *Tongue Retaining Devices* (TRDs);
- *Mandibular Repositioners*;
- *Palatal Lifting Devices*.

Allo stato attuale, i *Mandibular Repositioners* rappresentano gli OA più utilizzati. I TRDs sono utilizzati in casi selezionati come i pazienti con adentulia o con una dentizione compromessa. I *Palatal Lifting Devices*, per quanto riconosciuti dalla FDA, non sono attualmente utilizzati per la terapia delle OSAS [108].

Analogamente alla terapia con i respiratori meccanici, anche per gli OA esistono delle indicazioni messe appunto dalla *American Academy of Sleep Medicine* [110]:

- Pazienti in cui la diagnosi di OSAS è stata esclusa ma la presenza di russamento arrechi fastidio al compagno di letto;
- Pazienti con OSAS di grado lieve in cui il calo ponderale non rappresenti un'opzione terapeutica;
- Pazienti con OSAS di grado moderato o severo, intolleranti la CPAP o che la rifiutino come scelta terapeutica;
- Pazienti in cui la chirurgia abbia fallito; pazienti non candidabili alla chirurgia; pazienti che rifiutano la chirurgia come opzione terapeutica.

La stessa *American Academy of Sleep Medicine* ha stabilito anche quali sono le controindicazioni al trattamento con OA [110]:

- Pazienti con diagnosi di apnea centrale;
- Pazienti che presentino una dentizione non adeguata a supportare un OA, motivo per cui essa deve essere adeguatamente valutata prima di intervenire attraverso il confezionamento di un OA;
- Pazienti che presentino alterazioni della articolazione temporo-mandibolare o altre alterazioni cranio-facciali.

A queste controindicazioni se ne aggiunge una quarta rappresentata dall'incapacità del soggetto di respirare attraverso il naso, condizione che dovrebbe essere indagata preventivamente ed adeguatamente trattata .

In media, sulla base di una review condotta su tutti gli articoli pubblicati dal 1995 e relativi agli OA, circa il 52% dei pazienti trattati con un OA raggiungeva un $AHI \leq 10$ eventi/h [111]. Tale risultato è comunque da intendersi sulla base del fatto che la risposta agli OA nei vari studi dipendeva sia dall'adattamento che dal numero di soggetti che tornavano a controllo. In termini di efficacia, risultati variabili sono stati ottenuti a seconda del design del dispositivo e del grado di protrusione della mandibola che esso poteva garantire. Un'efficacia minore veniva riscontrata inoltre nei soggetti con AHI più elevato oltre che in quelli con IMC maggiore [111].

Rispetto al trattamento con CPAP, gli OA si sono rivelati meno efficaci nel ridurre l'AHI e nel migliorare il grado di saturazione ossiemoglobinica, tuttavia nell'ambito degli studi che hanno valutato entrambe le proposte terapeutiche in uno stesso gruppo di pazienti, essi hanno espresso una maggiore preferenza per gli OA rispetto alla CPAP. La media dell'uso del device (*self-reported*) è stata stimata come

pari al 77 % delle notti nell'arco di un anno con una durata media di utilizzo per notte simile a quella stimata per il trattamento con CPAP. Tuttavia studi condotti su periodi di follow up più lunghi hanno dimostrato una graduale riduzione dell'aderenza al trattamento con OA, spesso legata alla comparsa di effetti collaterali.

Le più recenti linee guida pubblicate dalla *American Academy of Sleep Medicine* [110], hanno evidenziato come gli OA risultino efficaci nel ridurre l'AHI (13,60 eventi (95 % CI: -15,25, -11,95)), l'ODI, il numero di arousal oltre che la sonnolenza diurna, migliorando inoltre non soltanto la saturazione ossiemoglobinica ma anche la qualità di vita. Non hanno però dimostrato alcun effetto sulla architettura ed efficacia del sonno [110]. I risultati migliori sono stati ottenuti con dispositivi confezionati su misura piuttosto che con dispositivi prefabbricati, senza significative differenze tra gli OA personalizzabili e regolabili e quelli non regolabili (ad eccezione dell'impatto sulla qualità della vita, risultato migliore soltanto in caso di utilizzo di dispositivi personalizzati e regolabili) [110].

La terapia con CPAP si è rivelata maggiormente efficace nella riduzione dell'AHI e del numero di *arousal* rispetto al trattamento con OA. In particolare la CPAP consente una riduzione media di 6,24 eventi/h (95 % CI: 8,14 - 4,34) maggiore rispetto al trattamento con OA. Tuttavia le maggiori differenze a favore del trattamento con CPAP riguardano soprattutto la saturazione ossiemoglobinica minima e la riduzione dell'ODI. La CPAP si è invece rivelata un trattamento equivalente agli OA per quanto riguarda la riduzione della sonnolenza diurna e della qualità della vita. Anche per essa non è stata individuato alcun effetto significativo sull'architettura ed efficacia del sonno [110].

In questo studio è stato valutato anche l'effetto degli OA sull'ipertensione arteriosa. In un'analisi ponderata la riduzione media della pressione sistolica è stata pari a 2,09 mmHg, mentre la riduzione della pressione sistolica è stata perfino maggiore con un valore medio pari a 3,15 mmHg. Tali effetti si sono rivelati evidenti anche sui valori pressori diurni rispetto ai soggetti che non eseguivano terapia con OA. Risultati quasi equivalenti sono stati ottenuti con la CPAP.

In generale, gli OA risultano piuttosto ben tollerati. Gli effetti collaterali più comuni sono per lo più minori e transitori essendo rappresentati da eccessiva salivazione, dolori miofasciali o dentali oltre che da dolori a carico dell'articolazione temporo-mandibolare. Tali sintomi tendono comunque a regredire con il tempo. Raramente possono invece presentarsi alterazioni a carico dell'articolazione temporo-mandibolare oltreché movimenti a carico dei denti o fenomeni malocclusivi. Essi si

presentano soprattutto a distanza di un anno dall'inizio della terapia con OA e sono generalmente reversibili pur essendo sconosciuta la loro importanza a lungo termine [110].

In conclusione, gli OA rappresentano una valida alternativa nei soggetti che non tollerano o che non accettano la terapia con CPAP ma restano preclusi come terapia di prima scelta, soprattutto nei soggetti affetti da OSAS di grado severo in quanto il loro effetto sia sull'AHI che sulla saturazione ossiemoglobinica non è paragonabile a quello garantito dalla CPAP [110].

Il confezionamento di un OA non può prescindere da una valutazione odontoiatrica che comprenda non soltanto la visita ma anche un'ortopantomografia ed eventualmente una cefalometria, il cui ruolo, soprattutto nel follow up qualora insorgano alterazioni craniofaciali, resta ancora discusso [110].

Tra i vari dispositivi, è raccomandabile la prescrizione di dispositivi confezionati su misura e regolabili. È inoltre raccomandabile che il dentista che ha prodotto il dispositivo esegua regolari follow up del paziente al fine di valutare l'insorgenza di effetti collaterali o di alterazioni malocclusive, contribuendo a ridurne l'incidenza. E' invece compito del Medico esperto di disturbi respiratori nel sonno, l'esecuzione di periodici studi del sonno quali polisonnografia o monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno per valutare l'efficacia del trattamento con OA. Dovrebbero inoltre essere programmati periodici controlli in presenza sia del Medico che del dentista al fine di regolare il dispositivo sulla base dei risultati dei studi di monitoraggio del sonno, aumentando così l'aderenza alla terapia e riducendo il rischio di interruzione della stessa [110].

TERAPIA MEDICA

Mason et al. [112] hanno condotto una review su trenta studi (randomizzati o placebo/controllo) condotti su 25 farmaci diversi per valutare l'effetto della terapia farmacologica sulle OSAS in termini sia di riduzione dell'AHI sia di miglioramento della sonnolenza diurna valutata con il questionario *Epworth Sleepiness Scale*.

I principi farmacologici principalmente prescritti erano rappresentati da progestinici, acetazolamide, teofillina e antidepressivi.

I progestinici sono stati considerati come opzione terapeutica in quanto le OSAS sono meno frequenti nel sesso femminile rispetto a quello maschile e nel sesso

femminile sono più frequenti nella menopausa che durante il periodo fertile. Inoltre potrebbero avere un ruolo nel drive respiratorio.

L'acetazolamide è stata considerata come opzione terapeutica in quanto potrebbe anch'essa avere un ruolo nel drive respiratorio, così come la teofillina.

Gli antidepressivi triciclici invece riducono la durata della fase REM del sonno e dunque potrebbero essere utili per il trattamento di quei pazienti che presentano apnee ostruttive soprattutto durante tale fase del sonno.

Anche la clonidina è stata proposta come possibile farmaco per la terapia dell'OSAS di grado lieve o moderato per lo stesso meccanismo d'azione sul drive respiratorio.

Particolare attenzione è stata posta sui anticolinergici come gli SSRI in quanto potrebbero agire aumentando il tono della muscolatura soprattutto nei pazienti con Alzheimer ed OSAS. Gli anticolinergici più studiati sono stati la fisostigmina e il donepezil.

Sono stati studiati farmaci con azione topica sulle vie aeree quali il fluticasone, in particolar modo in quei pazienti affetti da ostruzione nasale, per valutare quanto l'aumento delle dimensioni delle vie aeree indotto dal farmaco contribuisse a ridurre gli eventi ostruttivi.

Infine è stato studiato l'effetto di un sedativo non benzodiazepinico, l'eszopiclone, sulla soglia di arousal. Il suo uso, aumentando la soglia di arousal, dovrebbe consentire la risoluzione dell'apnea senza indurre microrisvegli nel paziente, migliorando quindi la qualità del sonno.

I risultati di questa review sono in parte condizionati dalle caratteristiche degli studi. La maggior parte di essi, infatti, coinvolgeva soltanto un numero limitato di pazienti e il profilo poligrafico spesso non era completo. Inoltre per molti dei farmaci testati era disponibile un unico studio.

Dei 25 farmaci testati, solo 10 si sono rivelati capaci di ridurre l'AHI rispetto al placebo.

Nessuno dei principi attivi testati si è però rivelato efficace nel trattamento delle OSAS.

Per quanto riguarda l'eszopiclone, si è rivelato capace di ridurre l'AHI del 23 % rispetto al placebo grazie ad un significativo innalzamento della soglia dell'arousal. Tuttavia lo studio era unico, condotto su un numero esiguo di pazienti ($n = 17$) e della

durata pari ad una sola notte. Perciò tale effetto deve essere confermato da studi su più larga scala e a più lungo termine.

Il fluticasone propionato per via intranasale si è dimostrato efficace nel trattamento dei pazienti con OSAS di grado moderato e rinite allergica (AHI medio pari a 23,3 rispetto al 30,3 dei soggetti trattati con placebo, $p < 0,05$) ; determina anche un miglioramento della sonnolenza diurna.

I dati disponibili riguardanti gli effetti collaterali sono condizionati dal numero di pazienti studiati per ciascun farmaco e dall'assenza di un trattamento eseguito a lungo termine.

In conclusione, non esistono evidenze scientifiche sufficienti per poter considerare la terapia farmacologica come prima scelta per il trattamento dell'OSAS [112].

Già nel 2006, l'*American Academy of Sleep Medicine* [113], si era espressa sull'utilità della terapia farmacologica nei pazienti con OSAS. In base agli *standards* stabiliti in quell'anno, l'AASM raccomandava di non usare SSRI, preparazioni estroprogestiniche, derivati delle metilxantine per il trattamento di OSAS. Allo stesso non era raccomandata la terapia con protriptilina come trattamento primario dell'OSAS [113].

Tuttavia l'AASM mise a punto alcune raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'OSAS in specifici subset di pazienti:

- Modafinil, raccomandato soltanto nei pazienti con eccessiva sonnolenza diurna causata dall'OSAS in assenza di altre cause accertabili, nonostante la terapia con CPAP sia efficace;
- Corticosteroidi topici inalatori in pazienti con rinite allergica, in aggiunta ad altra terapia primaria;
- Terapia posizionale, attraverso speciali dispositivi che consentano il mantenimento di una posizione non supina nei pazienti in cui si è dimostrato un maggior numero di eventi ostruttivi in tale posizione [113].

TERAPIA CHIRURGICA OTORINOLARINGOIATRICA

La terapia chirurgica è stata considerata a lungo la prima scelta per il trattamento dell'OSAS. Gli interventi possibili sono numerevoli e la loro spiegazione in dettaglio esula dagli scopi di questa tesi. Un elenco è comunque riportato nella Tabella 2-5.

Tabella 2-5 - Tipologie di intervento delle vie aeree superiori (modificata [99])

TIPO DI INTERVENTO	INTERVENTO
Bypass delle vie aeree superiori	Tracheostomia
Procedure nasali	Setto plastica Rinoplastica funzionale Chirurgia delle valvole nasali Riduzione dei turbinati Polipectomia nasale Procedure endoscopiche
Procedure orali, orofaringee, nasofaringee	Uvulopalatofaringoplastica e variazioni Faringoplastica di avanzamento palatale Tonsillectomia o adenoidectomia Escissione dei tori mandibularis Impianti palatali
Procedure ipofaringee	Riduzione linguale: <ul style="list-style-type: none"> - Glossectomia parziale; - Ablazione linguale; - Tonsillectomia linguale. Avanzamento/stabilizzazione linguale: <ul style="list-style-type: none"> - Avanzamento del muscolo genioglosso; - Sospensione dell'osso ioide; - Avanzamento mandibolare; - Sospensione linguale.
Procedure laringee	Epiglottoplastica Sospensione dell'osso ioide
Procedure globali a carico delle vie aeree	Avanzamento maxillo-mandibolare

La terapia chirurgica non rappresenta la prima scelta per il trattamento del russamento primario. Tuttavia per i pazienti con OSAS diagnosticata, è indicata una valutazione otorinolaringoiatrica per evidenziare eventuali difetti anatomici passibili di correzione chirurgica oltre che le eventuali controindicazioni.

Il trattamento chirurgico può trovare indicazione come terapia primaria nei soggetti con OSAS di grado lieve ma che presentino un'anatomia delle vie aeree a carattere severamente ostruttivo e chirurgicamente correggibile (ad esempio l'ipertrofia tonsillare).

La terapia chirurgica può rappresentare una scelta secondaria nei pazienti già trattati con PAP ma in cui essa risulti inadeguata, cioè quando il paziente non tollera la PAP o comunque questa non è tale da garantire la risoluzione degli eventi ostruttivi.

Essa rappresenta una scelta secondaria anche nei pazienti in cui la terapia con *Oral Appliances* non sia risultata efficace o comunque non sia tollerata dal paziente stesso.

In ogni caso la chirurgia delle vie aeree superiori può essere considerata in aggiunta a qualunque altra scelta terapeutica nei casi in cui questa possa aumentarne l'efficacia.

Tra le varie opzioni di trattamento chirurgico, la tracheostomia è sicuramente l'intervento più vecchio ma la sua efficacia è limitata alla correzione delle apnee ostruttive e non anche di quelle centrali.

L'avanzamento maxillo-mandibolare rappresenta l'unico intervento realmente efficace nel determinare un miglioramento dei parametri polisonnografici paragonabile alla terapia con PAP nella maggior parte dei pazienti [94]. In particolare una metanalisi condotta da Holty e Guilleminault [114] su un totale di 627 pazienti, per lo più uomini adulti e obesi ha rivelato come l'avanzamento maxillo-mandibolare sia un intervento chirurgico sicuro e di elevata efficacia nel trattamento dell'OSAS. I risultati di questa metanalisi hanno evidenziato una netta riduzione dell'AHI dopo l'intervento chirurgico passando da un valore medio di 63,9 eventi/ora di sonno a 9,5 eventi/ora di sonno ($p < 0,001$). Circa il 43 % dei pazienti è risultato guarito dall'intervento con un AHI post chirurgico < 5 eventi/h mentre l'86,9 % dei pazienti ha conseguito comunque una riduzione dell'AHI a valori < 20 eventi/ora di sonno o una riduzione dell'AHI > 50 % del valore basale. I risultati migliori sono stati ottenuti per quei pazienti con un AHI basale < 30 eventi/h. Un'analisi uni- e multivariata è stata condotta su questi dati. L'analisi univariata ha identificata la giovane età come un fattore predittivo di successo dell'intervento ($p = 0,013$), oltre ad un AHI basale inferiore ($p = 0,027$) e ad un maggior grado di avanzamento mascellare ($p = 0,029$). L'analisi multivariata ha confermato l'età media inferiore come fattore predittivo di successo terapeutico oltre ad un AHI medio inferiore, un IMC medio inferiore e un maggior grado di avanzamento mascellare. Al contrario il grado di avanzamento della mandibola non si è rivelato un fattore predittivo di successo chirurgico. L'intervento si è inoltre rivelato sicuro, in quanto non si sono verificate morti e la percentuale di complicanze post chirurgiche si è dimostrata molto bassa, pari allo 0,1 % per quelle maggiori e al 3,1 % per quelle minori (rappresentate per lo più da emorragie minori e infezioni della ferita chirurgica curate con successo con la terapia antibiotica). La parestesia faciale è stata segnalata nella totalità dei casi, tuttavia soltanto nel 14,2 % di essi persisteva oltre i 12 mesi. Altra complicanza minore frequente è rappresentata dalla malocclusione, verificatasi nel 44 % dei casi. Infine i

dati esaminati con questa metanalisi hanno consentito di evidenziare una generale soddisfazione dei pazienti per i risultati ottenuti con un miglioramento significativo della qualità della vita e soprattutto della sonnolenza diurna (punteggio medio ESS pre-chirurgico = $13,2 \pm 5,5$ vs punteggio medio ESS post-chirurgico = $5,1 \pm 3,6$, $p < 0,001$) [114].

Le altre tipologie di intervento risultano, invece, raramente curative per OSAS ma possono comunque indurre un miglioramento del quadro clinico, in termini di riduzione della mortalità e del rischio cardio-vascolare oltre che in termini di miglioramento della qualità della vita e della sonnolenza diurna. Inoltre l'uvulopalatoplastica laser-assistita non è attualmente raccomandata per il trattamento dell'OSAS.

Il follow up degli interventi chirurgici prevede sia una visita chirurgica volta a valutare lo stato di guarigione della ferita chirurgica, l'eventuale comparsa di effetti collaterali oltre che alla stabilità della nuova anatomia. I soggetti che devono eseguire più interventi chirurgici necessitano di una rivalutazione dei disturbi respiratori nel sonno da parte del Medico specialista attraverso un monitoraggio notturno al fine di valutare l'efficacia della terapia chirurgica.

In ogni caso il follow up a lungo termine da parte del Medico specialista del sonno è richiesto per tutti i pazienti una volta completato l'iter chirurgico [94].

TERAPIA CHIRURGICA BARIATRICA

La chirurgia bariatrica rappresenta un'opzione di trattamento dell'OSAS nei pazienti obesi candidabili a tale tipologia di intervento. Essa può essere considerata come una terapia aggiuntiva alle meno invasive terapie con PAP nei pazienti obesi che abbiano le caratteristiche per sottoporsi a tale tipologia di intervento. La percentuale dei soggetti che a distanza di due anni risulta effettivamente curata dalle OSAS è pari circa al 40 %, ad indicare come un attento follow up di questi pazienti sia comunque richiesto [94].

Le Linee Guida della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (S.I.C.OB.) [115] suggeriscono l'intervento di chirurgia bariatrica come opzione terapeutica nei soggetti con età compresa tra i 18 e i 60 anni (97,5 % dei pazienti del Registro S.I.C.OB.) che abbiano:

- IMC ≥ 40 Kg/m²;

- $35 \leq \text{IMC} < 40 \text{ Kg/m}^2$ in presenza di comorbidità che possano presumibilmente migliorare o guarire con l'intervento chirurgico a seguito della notevole e persistente perdita di peso (ad es. malattie metaboliche, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, gravi problemi psicologici).

Tali pazienti devono necessariamente avere un'anamnesi positiva di fallimento di un trattamento medico (mancato o scarso calo ponderale, scarso o mancato mantenimento del calo ponderale).

L'IMC considerato ai fini della candidabilità di questi soggetti all'intervento chirurgico corrisponde al massimo valore raggiunto dal soggetto e non dal IMC al momento della valutazione preoperatoria. Per questo motivo risultano candidabili anche quei soggetti che abbiano ottenuto un sostanziale calo ponderale attraverso la terapia medica ma in cui il successivo riacquisto di peso rappresenti un motivo di valutazione per la chirurgia bariatrica pur se con un IMC inferiore rispetto a quello indicato dalle Linee Guida.

La S.I.C.OB. sta inoltre valutando di estendere, seppure trattandosi di casi selezionati e introdotti nell'ambito di trial controllati randomizzati, la possibilità di sottoporre a chirurgia bariatrica anche i soggetti con $30 \leq \text{IMC} < 35 \text{ Kg/m}^2$ che abbiano comorbidità o alterate condizioni psico-fisiche che possano migliorare o guarire in virtù del calo ponderale indotto dall'intervento.

Nei soggetti di età inferiore ai 18 anni l'intervento chirurgico rappresenta un'opzione terapeutica ma con modalità più stringenti. Infatti i pazienti candidabili devono avere un $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ in presenza di una comorbidità maggiore o un $\text{IMC} \geq 50 \text{ Kg/m}^2$ ed almeno una comorbidità minore. Inoltre sono candidabili all'intervento esclusivamente quei soggetti che abbiano raggiunto il 95% della loro statura definitiva e che siano in grado di prendere decisioni autonomamente oltre che di seguire un percorso multidisciplinare. Nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la S.I.C.OB. suggerisce la diversione biliopancreatica come intervento di maggiore efficacia, in quanto richiede una minore compliance post-operatoria. Inoltre raccomanda che tali soggetti vengano operati soltanto all'interno di strutture ad alti volumi di attività.

Nell'anziano deve essere invece valutato accuratamente il rischio costo-benefici in quanto le comorbidità e complicanze sono più frequenti, il calo ponderale atteso è inferiore e i risvolti sulla qualità della vita (che nell'anziano rappresentano l'end-point primario) non sono realmente quantificabili. Inoltre la mortalità è verosimilmente

aumentata, anche se la S.I.C.OB. non ha riscontrato nell'età dei pazienti un potenziale fattore correlato con la mortalità. Tuttavia i soggetti anziani operati presenti nel Registro S.I.C.OB. rappresentano soltanto il 2,1 % di tutti i soggetti iscritti e questo potrebbe rappresentare un bias per la valutazione statistica. Per questi motivi, la valutazione del soggetto anziano deve essere orientata a capire il reale vantaggio in termini di qualità della vita tratto dal paziente dall'esecuzione dell'intervento e quest'ultimo deve essere eseguito soltanto in Centri altamente specializzati.

Le controindicazioni all'intervento di chirurgia bariatrica, secondo le Linee Guida S.I.C.OB., sono invece rappresentate:

- Mancanza di un trattamento medico verificabile;
- Incapacità del paziente di partecipare ad un prolungato protocollo di follow up;
- Disordini psicotici, depressione severa, disturbi di personalità e del comportamento alimentare valutati da uno psichiatra o da uno psicologo dedicato (a meno che non vi siano diverse, specifiche e documentate indicazioni da parte dei suddetti del team);
- Alcolismo e tossicodipendenza;
- Presenza di malattie associate ad una ridotta aspettanza di vita;
- Inabilità di prendersi cura di se stessi in assenza di un adeguato supporto familiare.

La valutazione pre-operatoria di questi pazienti è di tipo multidisciplinare e coinvolge vari esperti dedicati quali il chirurgo bariatrico, il medico internista, l'anestesista, psicologo o psichiatra, dietologo e/o dietista. Nell'ambito di questo iter multidisciplinare ciascun paziente dovrebbe eseguire una valutazione di routine come per qualunque altro intervento di chirurgia addominale a cui si associano eventuali visite specialistiche volte ad evidenziare la presenza di comorbidità riducendo al minimo il rischio operatorio. Possono quindi rendersi necessarie una visita cardiologica, pneumologica, endocrino-metabolica, psicologica, chirurgica, gastroenterologica e nutrizionale.

In particolare non deve essere trascurato l'aspetto psicologico e il paziente deve essere accuratamente informato delle implicazioni dell'intervento sia in termini di complicanze che degli effetti post operatori e della necessità di eseguire un programma di follow up a lungo termine. A questo proposito la S.I.C.OB. ha stilato un accurato consenso informato che andrebbe sempre sottoposto all'attenzione del paziente.

Un altro aspetto importante della valutazione preoperatoria è rappresentato dal rischio trombo embolico e dalla profilassi antibiotica. Devono essere preventivamente individuati i soggetti ad alto rischio di trombosi venosa profonda, cioè con anamnesi positiva, indirizzati all'esecuzione di un ecocolordoppler venoso degli arti inferiori e trattati con eparina a basso peso molecolare ma non esistono attualmente chiari schemi posologici a riguardo e non esistono Linee Guida a riguardo. Ai fini della profilassi trombo embolica trovano molta importanza i mezzi meccanici come il bendaggio degli arti inferiori, le calze elastiche antitrombo, la compressione pneumatica intermittente e la mobilizzazione precoce. La profilassi antibiotica andrebbe eseguita al più alto dosaggio terapeutico medio, modulando il dosaggio in funzione del peso.

Gli interventi chirurgici, riportati nella Tabella 2-6, si distinguono in due diversi gruppi:

- Interventi che limitano l'assunzione di cibo;
- Interventi che limitano l'assorbimento di energia

Tabella 2-6 - Tipologie di intervento di chirurgia bariatrica.

TIPO D'INTERVENTO	INTERVENTO
Limitante l'assunzione di cibo: <ul style="list-style-type: none"> - Ad azione meccanica (restrittivo); - Ad azione prevalentemente funzionale. 	Bendaggio gastrico regolabile Gastroplastica verticale <i>Sleeve gastrectomy</i> <i>Bypass</i> gastrico e varianti
Limitante l'assorbimento di energia:	Diversione biliopancreatica secondo Scopinaro e varianti

Allo stato attuale il bendaggio gastrico viene eseguito esclusivamente per via laparoscopica. Si è ridotto il numero di pazienti trattati con gastroplastica verticale

mentre è in aumento il numero di quelli trattati con *bypass* gastrico e *sleeve gastrectomy*.

Tutti gli interventi possono essere eseguiti per via laparoscopica la quale dovrebbe rappresentare la prima scelta salvo controindicazioni che ne sconsiglino l'esecuzione (superobesità, obesità viscerale, intolleranza al pneumoperitoneo, epatomegalia, alterazioni congenite, aderenze da pregressi interventi, ernie della parete addominale, complicanze e re interventi). L'approccio laparoscopico migliora il decorso postoperatorio in caso di bendaggio gastrico regolabile, *bypass* gastrico e per la gastroplastica verticale ma sembra preferibile anche per la diversione biliopancreatica. Inoltre tale tipo di approccio riduce la mortalità rispetto alle tecniche open.

Non ci sono attualmente dei criteri che definiscano a quale tipologia d'intervento debbano sottoporsi i singoli pazienti, in quanto essa è funzione delle caratteristiche del paziente, della tecnica utilizzata e della capacità del chirurgo.

È pur vero, però, che qualunque intervento, purchè effettuato con le dovute indicazioni, da un chirurgo esperto, in un Centro interdisciplinare con elevati volumi di attività ed in pazienti collaborativi presenta, attualmente, risultati buoni od eccellenti, assolutamente non comparabili con nessuna altra forma di trattamento non chirurgico.

Il successo di una procedura chirurgica viene valutato sulla base di alcuni aspetti:

- Calo ponderale: viene calcolata la *Excess weight loss EW%L*, cioè la perdita percentuale del peso in eccesso. Tale misurazione non tiene di conto però della conformazione fisica raggiunta dal paziente al termine del follow up, per cui potrebbe risultare ancora obeso. In tal senso andrebbe quindi piuttosto eseguita la valutazione di Reinhold che tiene di conto del peso in eccesso residuo del paziente al termine del periodo di follow up. Viene considerato un risultato eccellente, un peso in eccesso residuo < 25 %, buono se compreso tra 26 e 50 %, modesto se compreso tra 51 e 75 %, scarso se compreso tra 75 e 100 %, fallimento se residua un peso in eccesso > 100 %. Si considera di successo un peso in eccesso residuo < 50 %, corrispondente in genere ad un IMC < 35 Kg/m². Per questo motivo ultimamente si è considerato anche l'IMC residuo come parametro di valutazione del successo di un intervento di chirurgia bariatrica.

L'entità del calo ponderale varia in funzione della tipologia d'intervento.

Il bendaggio gastrico consente una riduzione del 45 % del *EW%L* mantenuto a

distanza di 5 e 9 anni; la gastroplastica verticale consente una riduzione del 54 %; il *bypass* gastrico del 58 % e la diversione biliopancreatica del 66 %.

Uno scarso risultato in termini di calo ponderale o un successivo riacquisto di peso può rendere necessaria una correzione della procedura chirurgica oppure una conversione ad un'altra procedura, generalmente più complessa e con meccanismo diverso.

- Mortalità: tutte le procedure chirurgiche sono gravate da un rischio più o meno elevato di mortalità. Nel caso degli interventi di chirurgia bariatrica la mortalità globale si attesta intorno allo 0,25 %, passando da uno 0,1 % del bendaggio gastrico allo 0,8 % della diversione biliopancreatica.

Su di essa influiscono fattori quali l'approccio laparotomico, il prolungato tempo operatorio, la presenza di comorbidità quali diabete ed ipertensione ed il basso volume di attività del Centro interdisciplinare.

- Complicanze perioperatorie: dipendono dalla complessità dell'intervento chirurgico. Secondo i dati del Registro S.I.C.OB. il tasso di complicanze precoci è risultato dell'1,9 % nei bendaggi gastrici regolabili, dell'8,3 % per le gastroplastiche verticali, del 12,4 % per le diversioni biliopancreatiche e del 14,2 % per i *bypass* gastrici.
- Complicanze a distanza: si possono suddividere in tre diverse categorie:
 - Tecniche e funzionali: sono del 10,3 % nei bendaggi gastrici regolabili (6,8 % complicanze maggiori), del 3,7 % nelle gastroplastiche verticali, del 2,9 % nei *bypass* gastrici e del 6 % nelle diversioni biliopancreatiche. Le complicanze tardive specifiche più frequentemente riscontrate sono state: dilatazione/*slippage* (6 %) ed erosione gastrica (1,6 %) nei bendaggi gastrici regolabili; stenosi del neo-piloro (6,5 %) ed erosioni della protesi (2,7 %) nelle gastroplastiche verticali; deiscenze (3,4 %), stenosi anastomotiche (3,7 %) ed ernie interne (3 %) nei *bypass* gastrici (laparoscopici); malnutrizione proteica (2 %), anemia (5 %) e demineralizzazione ossea (6 %) nelle diversioni biliopancreatiche. Tutte le procedure sono inoltre gravate dal rischio di colelitiasi tanto che la colecistectomia viene considerata come parte integrante degli interventi di diversione biliopancreatica; frequenti sono anche i laparoceli soprattutto per le procedure eseguite con tecnica open.

- Metabolico-funzionali: possono verificarsi anche in caso di interventi di tipo restrittivo in funzione della complessità dell'intervento ma sono più frequentemente associate ad interventi di tipo malassorbitivo.
- Richiedenti un intervento di correzione chirurgica: possono essere di tipo acuto (ad esempio, slipping nei bendaggi gastrici regolabili, ernie interne nei bypass gastrici e nelle diversioni biliopancreatiche) oppure di tipo elettivo o differibili (ad esempio, reflusso gastro-esofageo o intolleranza alimentare negli interventi restrittivi gastrici oppure stenosi o ulcere recidivanti o episodi ricorrenti di malnutrizione negli interventi più complessi). La percentuale di reinterventi chirurgici secondo il Registro S.I.C.OB. sono stati il 3,3 % nei bypass gastrici, il 5,3 % nelle gastroplastiche verticali, il 5,8 % nelle diversioni biliopancreatiche ed il 7,6 % nei bendaggi gastrici regolabili. Tali percentuali sono comunque in riduzione. Ai fini del successo dell'intervento chirurgico è comunque necessario considerare anche la necessità di eventuali interventi di chirurgia plastica e ricostruttiva, per i quali sarebbe raccomandabile la presenza di almeno una Unità Operativa di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva in ogni Regione come parte integrante e caratterizzante di un Centro di Riferimento per la terapia chirurgica interdisciplinare dell'obesità grave e della super obesità.
- Comorbidità: una perdita del 10 – 15 % del peso in eccesso consente un netto miglioramento delle patologie associate all'obesità soprattutto per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'ipertrigliceridemia e anche le OSAS. Andrebbe dunque stabilita la cadenza e la tipologia di esami da eseguire durante il follow up del paziente bariatrico al fine di valutare l'evoluzione delle comorbidità associate.
- Qualità della vita: è un parametro molto difficile da obiettivare. Tuttavia sono stati messi a punto metodi e questionari quali il BAROS che prende in considerazione i risultati nelle aree di maggiore interesse quali il calo ponderale, il miglioramento delle comorbidità associate, la qualità di vita valutata con questionario *Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire*, oltre alla necessità di reintervento chirurgico e di eventuali complicanze.
- Stato nutrizionale: quadri clinici carenziali possono svilupparsi nel corso dei primi mesi dall'intervento a causa del rapido calo ponderale e del rischio di

sviluppo di squilibri idro-elettrolitici, squilibri acido-base e deficit proteici. Tutti questi aspetti devono essere quindi attentamente valutati durante il follow up. Alterazioni dello stato nutrizionale possono comunque manifestarsi a lungo termine, motivo per il quale periodici controlli andrebbero eseguiti per tutto l'arco della vita.

- Mantenimento del peso: risultati variabili sono stati ottenuti in funzione della tipologia di intervento e della compliance alle norme alimentari da parte del paziente. L'intervento che garantisce in misura maggiore il mantenimento del peso è rappresentato dalla diversione biliopancreatica. Anche il bypass gastrico consente di ottenere un buon risultato tuttavia un certo grado di riacquisto del peso a lungo termine è stato dimostrato. Risultati più incostanti sono stati ottenuti con gli interventi restrittivi, la cui efficacia dipende fortemente dalla compliance del paziente.

Il follow up del paziente bariatrico dovrebbe comprendere sia valutazioni periodiche chirurgiche che internistiche. Per tutte le tipologie di intervento è prevista comunque un controllo radiografico ed endoscopico.

La cadenza dei controlli varia in funzione della tipologia di intervento. Gli interventi di tipo restrittivo prevedono controlli trimestrali fin quando non sia stata ottenuta una perdita di peso soddisfacente, successivamente i controlli possono essere eseguiti annualmente. Gli interventi di tipo malassorbitivo o misti invece richiedono un primo controllo a distanza di un mese dall'intervento, quindi controlli trimestrali per il primo anno, semestrali per il secondo, dopodiché annuali. Queste ultime due tipologie di interventi richiedono inoltre specifici dosaggi volti ad escludere la presenza di deficit nutrizionali e richiedono comunque una supplementazione di vitamine e micronutrienti.

L'efficacia della chirurgia bariatrica sulla presenza di comorbidità è stata ampiamente dimostrata. In particolare si è osservato un importante effetto sul diabete mellito di tipo 2 in termini di miglioramento o addirittura di scomparsa. Tale risoluzione è stata osservata intorno al 48 % dei casi trattati con bendaggio gastrico regolabile, al 70 % dei casi trattati con gastroplastica verticale, all'84 % dei casi trattati con *bypass* gastrico ed al 99 % dei casi trattati con diversione biliopancreatica.

La notevole diversità di risultati è probabilmente da ascrivere non soltanto al calo ponderale ma anche all' eventuale azione di specifici meccanismi (esclusione del duodeno dal transito alimentare, variazioni della produzione di ormoni gastrointestinale). In tal senso agiscono e sono quindi risultati maggiormente efficaci il

bypass gastrico e la diversione biliopancreatica. Quest'ultima, poi, è anche l'unica specificamente attiva su tutte le altre componenti della sindrome metabolica (risoluzione completa della ipercolesterolemia e della ipertrigliceridemia; risoluzione, nella maggior parte dei casi, dell'ipertensione arteriosa).

Per questi motivi si parla della chirurgia bariatrica in termini di chirurgia metabolica, tanto che si stanno attualmente conducendo studi volti a valutare l'efficacia di tale tipologia di trattamento anche nei soggetti diabetici con IMC < 35 Kg/m² [115].

La conferma dei dati pubblicati dalla S.I.C.O.B. nel 2008 arriva da una meta-analisi condotta da Chang S. et al [116] su 259 articoli completi pubblicati tra il 2003 e il 2012, per un totale di 161.756 pazienti. Essi avevano un'età media di 44,6 anni, erano donne nel 79 % dei casi, bianchi nel 75 %. Tra gli studi che fornivano informazioni riguardanti la presenza di comorbidità, il 26 % dei pazienti presentava diabete mellito di tipo 2, il 47 % aveva ipertensione arteriosa sistemica, il 28 % aveva dislipidemia, il 7 % aveva patologie cardiovascolari e il 25 % aveva OSAS.

I dati estratti attraverso questa meta-analisi riguardano in particolare la mortalità peri- e post-operatoria, le complicanze post-operatorie e il numero di re-interventi, la perdita di peso e l'effetto della chirurgia bariatrica sulle comorbidità.

La mortalità peri- e post-operatorie si sono dimostrate molto basse attestandosi rispettivamente sullo 0,08 % e 0,31 % nell'ambito dei trials controllati randomizzati e rispettivamente sullo 0,22 % e 0,35 % per quanto riguarda gli studi osservazionali. Nell'ambito di questi ultimi le percentuali di mortalità minori si sono registrati in caso di bendaggio gastrico, seguito dalla *sleeve gastrectomy* e dal *bypass* gastrico.

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie, 64 studi hanno contribuito alla valutazione delle complicanze. I trials controllati randomizzati hanno evidenziato una percentuale di complicanze pari al 17 % contro il 10 % delle complicanze stimate nell'ambito degli studi osservazionali. Esse si sono rivelate generalmente più frequenti in caso di *bypass* gastrico (21 %, 12 – 33 %) rispetto al bendaggio gastrico (13 %, 1 – 44 %) e alla *sleeve gastrectomy* (13 %, 5 – 26 %).

La percentuale di re-interventi si è rivelata in generale più bassa rispetto a quella della complicanze, essendo pari al 7 % (3 – 12 %) per i trials controllati randomizzati e pari al 6 % (4 – 8 %) per gli studi osservazionali. In entrambe le tipologie di studi, il bendaggio gastrico è stato individuato come l'intervento a più alto rischio di reintervento.

I risultati migliori, in termini di riduzione dell'IMC, si sono ottenuti attraverso il *bypass* gastrico, in particolare con tecnica *Rou-en-Y*, rispetto al bendaggio gastrico e alla gastropastica verticale mentre risultati simili si sono ottenuti attraverso la *sleeve gastrectomy*, confermando i dati precedentemente espressi dalla S.I.C.OB.

Per quanto riguarda le comorbidità:

- Diabete mellito di tipo 2: i dati provengono da otto trial controllati randomizzati (206 pazienti) e 43 studi osservazionali (9037 pazienti). La percentuale di remissione di diabete mellito di tipo 2 è pari al 92 % per i trials controllati randomizzati e dell'86 % per quelli osservazionali.
- Ipertensione arteriosa: la remissione è stata stimata nel 75 % dei casi nell'ambito dei trials e del 74 % degli studi osservazionali.
- Dislipidemia: i dati provengono da solo cinque studi ma con coinvolgono un numero superiore di pazienti (279 nell'ambito di trials controllati randomizzati e 1477 nell'ambito degli studi osservazionali). Nel 76 % dei casi considerati nei trials si è verificata la remissione della dislipidemia contro il 68 % dei casi considerati negli studi osservazionali.
- Rischio cardiovascolare: solo tre studi osservazionali condotti su 27 pazienti hanno valutato l'effetto della chirurgia bariatrica sul rischio cardiovascolare dimostrando una percentuale di remissione pari al 58 %.
- OSAS: i dati derivano da 5 studi controllati randomizzati per un totale di 44 pazienti e da 27 studi osservazionali per un totale di 9845 pazienti. La percentuale di remissione è risultata pari al 96 % (87 – 100 %) per i primi e del 90 % (81 – 95 %) per i secondi.

L'efficacia delle varie tipologie di intervento sul trattamento dell'OSAS è stata valutata da una review condotta nel 2013 da Sarkosch et al. [117]. In questa review sono stati considerati 69 articoli pubblicati tra il 1946 e il 2011, dei quali 36 riferibili al *Rou-en-Y gastric bypass (RYGB)*, 21 riferibili al bendaggio gastrico regolabile, 8 riferibili alla *sleeve gastrectomy*, 4 riferibili alla diversione biliopancreatica, per un totale di 13.900 pazienti. In media il 79 % dei pazienti trattati con *RYGB* (su un totale di 5430 pazienti) ha ottenuto la risoluzione o comunque un miglioramento dell'OSAS, a fronte di una prevalenza del 34,9 %, oltre alla maggiore *EW%L* pari a $75,2 \pm 26,8$ %. Nei pazienti trattati con bendaggio gastrico regolabile, 4095 in totale, si è dimostrato la risoluzione o il miglioramento dell'OSAS nell'86 % dei pazienti, a fronte di una prevalenza pari al 28,7 %.

Nei 543 pazienti trattati con *sleeve gastrectomy*, la prevalenza di OSAS era pari al 24 %. Di questi soggetti l'86 % ha ottenuto un miglioramento o la risoluzione dell'OSAS. La *EW%L* è risultata invece la più bassa, raggiungendo una media di $46,1 \pm 10,5$ %. Nei pazienti trattati con diversione biliopancreatica (246 in totale) , la prevalenza di OSAS era pari al 18,3 %. Di questi pazienti, il 99 % ha ottenuto la risoluzione o comunque un miglioramento dell'OSAS.

I dati presenti in letteratura hanno rilevato percentuali di remissioni più alti a seguito di questi interventi di chirurgia bariatrica la prevalenza di tale sindrome nei vari studi era generalmente più bassa rispetto a quella riscontrata nel nostro studio.

I risultati di questa review hanno dimostrato come gli interventi di tipo malassorbitivo quali la diversione biliopancreatica e *RYGB* abbiano una maggiore efficacia nel trattamento dell'OSAS rispetto a quelli di tipo puramente restrittivo ad eccezione della *sleeve gastrectomy* che si è dimostrata perfino più efficace degli interventi di tipo malassorbitivo. La spiegazione di questo peculiare comportamento è da ascrivere probabilmente al fatto che l'effetto della chirurgia bariatrica si esplica non soltanto attraverso gli effetti peso-dipendenti ma anche attraverso una serie di effetti che sono peso indipendenti e che sono sintetizzati nell'acronimo BRAVE (*B*ile flow alteration, *R*eduction of gastric size, *A*natomical rearrangement, *V*agal manipulation, *E*nteric gut hormone modulation).

La chirurgia bariatrica rappresenta quindi un'opzione terapeutica di successo nei pazienti con OSAS quantomeno a breve termine poiché gli studi considerati facevano riferimento ad un periodo medio di follow up variabile dai 19 ai 34,4 mesi.

Tuttavia studi condotti a più lungo termine hanno dimostrato come queste tecniche sembrino realmente efficaci. In particolare, Higa K. et al. [118] hanno valutato gli effetti del *RYGB* laparoscopico a distanza di 10 anni dall'intervento. In questo studio l'86 % dei pazienti affetti da OSAS ha ottenuto un miglioramento o la risoluzione completa della patologia. Una review condotta su un totale di 172 pazienti ha evidenziato come il 72 % di essi fosse affetto da OSAS e come il 93 % di essi avesse mantenuto la risoluzione od il miglioramento della patologia dopo 5 anni dall'intervento, percentuale sostanzialmente analoga a quella calcolata entro i primi due anni dall'intervento e pari al 94 %, che faceva tra l'altro riferimento ad una casistica inferiore [119].

L'importanza dell'efficacia del trattamento dell'OSAS attraverso la chirurgia bariatrica è dimostrata anche dal fatto che questa patologia è verosimilmente sotto

diagnosticata nei candidati a questa tipologia di chirurgia. O'Keeffe T. et al. [120] hanno considerato un gruppo di 170 pazienti con $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$. Di questi pazienti solo il 15,3 % aveva una diagnosi di OSAS preoperatoria. Dei rimanenti, 7 non avevano uno studio di monitoraggio del sonno disponibile ai fini della diagnosi di OSAS mentre degli altri 137, 105 sono risultati affetti.

La prevalenza di OSAS era quindi pari al 77 % in questa coorte di pazienti, percentuale nettamente superiore a quella dei pazienti con OSAS già diagnosticata prima dell'intervento.

Questo lascia presupporre come le OSAS rappresentino un disturbo sottodiagnosticato nel subset di pazienti *morbidly obese* candidati a chirurgia bariatrica, suggerendo l'importanza di eseguire uno studio di monitoraggio del sonno in ciascuno di questi pazienti.

3 SCOPI DELLA TESI

- Valutare gli effetti della chirurgia bariatrica sui disturbi respiratori nel sonno e sulla funzionalità respiratoria
- Valutare gli effetti della chirurgia bariatrica sulla funzionalità endocrino-metabolica
- Definire la prevalenza di OSAS e di eventuali fattori predittivi di tale Sindrome in questo particolare subset di pazienti oggetto dello studio.

4 MATERIALI E METODI

Sono stati studiati ventidue pazienti, provenienti dalla Sezione Centro Obesità della U.O Endocrinologia 1 dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria Pisana nell'ambito dell' iter diagnostico terapeutico per la valutazione per intervento di chirurgia bariatrica.

Questo percorso si articola in tre diverse fasi:

- Valutazione primaria: i pazienti venivano ricoverati presso la sezione Centro Obesità della U.O Endocrinologia 1, per una settimana durante la quale venivano eseguiti tutti gli accertamenti utili al fine di porre l'indicazione all'intervento di chirurgia bariatrica;
- Intervento di chirurgia bariatrica;
- Follow up post operatorio: eseguito in regime ambulatoriale nei 24 mesi successivi alla data dell'intervento chirurgico.

4.1 I pazienti

I pazienti oggetto del nostro studio sono stati scelti sulla base del rispetto dei criteri di inclusione per l'intervento di chirurgia bariatrica stabiliti dalla S.I.C.OB [115]:

- $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$;
- $35 \leq IMC < 40 \text{ Kg/m}^2$ in presenza di comorbidità che possano presumibilmente migliorare o guarire con l'intervento chirurgico a seguito di una notevole e persistente perdita di peso (ad es. malattie metaboliche, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, gravi malattie psicologiche).

Erano invece esclusi dallo studio i pazienti precedentemente sottoposti a cardiocirurgia e quelli affetti da patologie infiammatorie acute, epatopatie virali croniche, neoplasie recenti od endocrinopatie in atto non trattate.

4.2 Valutazione primaria

Nell'ambito di questa fase ciascun paziente ha effettuato una valutazione multidisciplinare per escludere eventuali cause secondarie di obesità e comorbidità che potessero impedire l'esecuzione dell'intervento di chirurgia bariatrica.

Questa valutazione multidisciplinare comprendeva esami ematochimici/di laboratorio ed esami strumentali.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, venivano programmati:

- Esami ematochimici routinari;
- Esame standard delle urine e del sedimento urinario;
- Curva da carico di glucosio a 180' (OGTT);
- Funzione tiroidea (TSH, fT3, fT4, Anticorpi Anti Tireoglobulina, Anticorpi Anti Tireoperossidasi);
- Funzione gonadica (FSH, LH, Estradiolo, Globuline leganti gli Ormoni Sessuali (SHBG) Testosterone, Deidroepiandrosterone (DHEAS), Androstenedione, Prolattina per entrambi i sessi; Progesterone, 17OH- Progesterone per i soggetti di sesso femminile);
- Funzione paratiroidea (Calcio ione, Paratormone (PTH), 25OHvit.D, U/S-CTX, Fosfatasi alcalina ossea);
- Ritmo circadiano di cortisolo ed ACTH;
- Cortisoluria;
- Test di soppressione notturna del cortisolo con 1 mg di Desametasone
- Altri dosaggi: GH, IGF-1, Insulina, Leptina.

Per quanto riguarda gli esami strumentali, venivano programmati:

- Ecografia dell'addome;
- Elettrocardiogramma (ECG);
- Ecocardiogramma;
- Ecocolor doppler venoso degli arti inferiori;
- RX pasto baritato;
- Esofagogastroduodenoscopia (EGDS);
- Consulenza dietetica;
- Consulenza psicologica;
- Consulenza psichiatrica;
- Consulenza anestesiologicala;

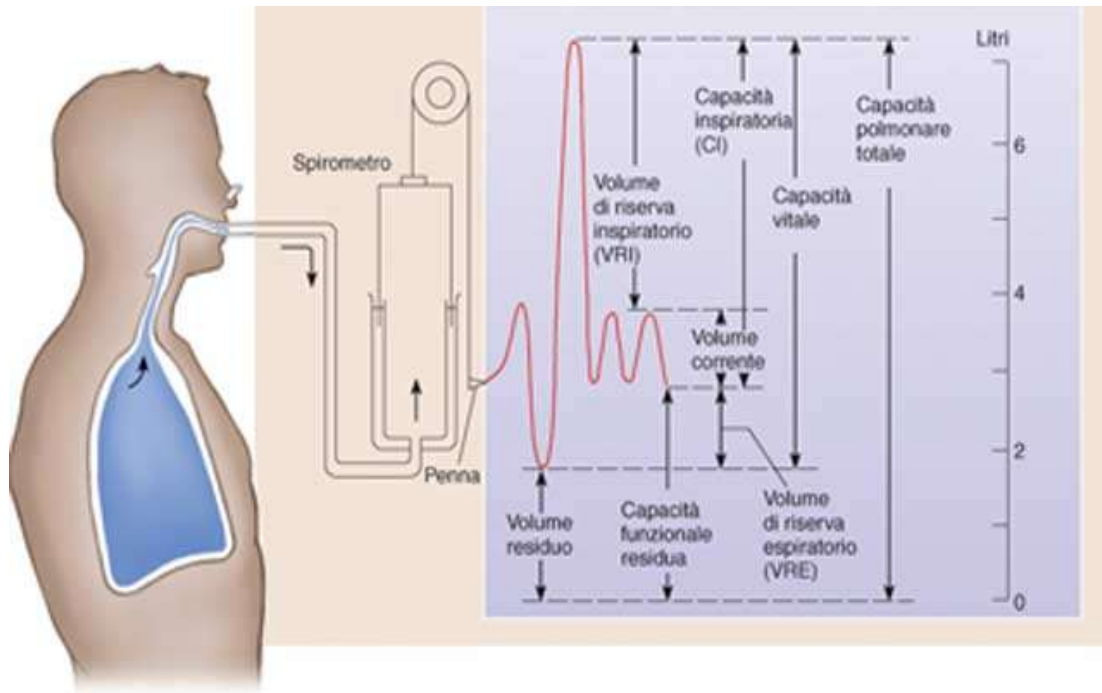
- Spirometria globale con test di diffusione al monossido di carbonio (DLCO);
- Emogas analisi arteriosa;
- Monitoraggio cardiorespiratorio notturno completo.

In dettaglio, di seguito, sono elencati gli esami eseguiti presso la U.O. di Pneumologia Universitaria per valutare la funzionalità respiratoria e gli eventi respiratori notturni dei soggetti studiati.

SPIROMETRIA GLOBALE CON DLCO

Per poter comprendere il significato di questo esame è necessario definire i volumi e le capacità polmonari, riportati in Figura 4-1 [121].

Figura 4-1 - Volumi e capacità polmonari [121].



Essi sono rappresentati da:

- Volume Corrente (VC) corrisponde al volume che viene mobilizzato con un atto respiratorio normale e tranquillo;
- Capacità Polmonare Totale (CPT) corrisponde al volume polmonare al termine di una inspirazione massimale;
- Volume Residuo (VR) corrisponde al volume polmonare al termine di una espirazione massimale;
- Volume Espiratorio Massimo ad 1 Secondo (VEMS) corrisponde al volume che può essere mobilizzato dopo un secondo dall'inizio di una manovra di espirazione massimale e forzata, partendo da un'inspirazione massimale;
- Capacità Vitale (CV) corrisponde al volume che può essere mobilizzato con una espirazione massimale partendo da un'inspirazione massimale;

- Capacità Vitale Forzata (CVF) corrisponde al volume che può essere mobilizzato con una espirazione massimale e forzata partendo da un'inspirazione massimale.
- Capacità Fuzionale Residua (CFR) corrisponde al volume polmonare che residua al termine di un atto respiratorio normale e tranquillo;
- Volume di Riserva Inspiratoria (VRI) corrisponde al volume che può essere ancora inspirato al termine di una inspirazione non massimale;
- Volume di Riserva Espiratoria (VRE) corrisponde al volume che può essere ancora espirato al termine di una espirazione non massimale.

La misurazione di questi volumi polmonari viene eseguita attraverso lo spirometro, uno strumento dotato di un sensore all'interno di un boccaglio attraverso il quale il paziente viene invitato a respirare e ad eseguire specifiche manovre.

La spirometria globale con DLCO consta di tre diverse manovre:

- Manovra dinamica: consente di misurare VC, CVF e VEMS. Si chiede al paziente di respirare all'interno del boccaglio in maniera normale e tranquilla in modo da poter misurare il VC e successivamente la CVF e il VEMS attraverso un'inspirazione massimale seguita da un'espirazione massimale e forzata;
- Manovra statica: consente di misurare CV, VR e CPT. La CV viene calcolata chiedendo al paziente di eseguire alcuni atti respiratori normali e tranquilli e successivamente di eseguire un'inspirazione massimale seguita da un'espirazione massimale. Il VR può essere calcolato attraverso tre diverse metodiche rappresentate da:
 - Diluizione dell'elio
 - Pletismografia
 - Lavaggio dell'azoto. Quest'ultima è stata la tecnica da noi utilizzata. Essa prevede di far inalare al paziente, al termine di una espirazione massimale, ossigeno puro e di misurare quindi la concentrazione e la quantità di azoto presenti nell'aria espirata fin quando questo non scompare, consentendoci di calcolare dunque il VR e di conseguenza la CPT.
- Test di Diffusione Polmonare al Monossido di Carbonio (DLCO), misurata tramite Test del Respiro Singolo in cui si chiede al paziente di inalare, al termine di una espirazione massimale, una miscela contenente CO allo 0,3 %, valutando poi la concentrazione di CO nell'aria espirata dopo 10 secondi di

apnea. L'esame consente di valutare l'efficacia degli scambi gassosi respiratori.

Attraverso queste tre diverse manovre possiamo quindi escludere o meno la presenza di alterazioni della funzionalità respiratoria che possono essere di tipo [122]:

- Ostruttivo: valutata attraverso l'indice di Tiffenau, cioè il rapporto VEMS/CV. Questo indice è indicativo di una sindrome ostruttiva se inferiore all'88 % del valore predetto nell'uomo e all'89 % del valore predetto nella donna;
- Restrittivo: valutata attraverso la volumetria statica e in particolare la TLC se questa scende a valori inferiori all'80 % del valore predetto;
- Misto: corrispondente all'associazione delle due precedenti.

In particolare in tutti i pazienti che hanno eseguito la spirometria globale con DLCO sono stati valutati:

- Indice di Tiffenau e la morfologia della curva flusso-volume;
- TLC;
- ERV;
- DLCO.

EMOGASANALISI ARTERIOSA

Si tratta di un prelievo di sangue arterioso che viene generalmente eseguito in corrispondenza del polso radiale e che consente di valutare il grado di ossigenazione del sangue.

Per ciascun paziente sono stati presi in considerazione i seguenti parametri emogas-analitici:

- Ph;
- Pressione parziale arteriosa di O₂ (PaO₂, mmHg);
- Pressione parziale arteriosa di CO₂ (PaCO₂, mmHg);
- Emoglobina (Hb, g/dl);
- Percentuale di emoglobina satura di O₂ (SaO₂, %);
- Ematocrito (Hct, %);
- Bicarbonatemia (HCO³⁻, mmol/L).

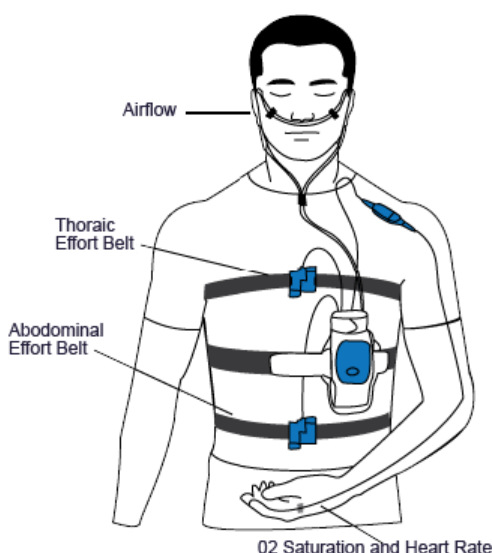
MONITORAGGIO CARDIORESPIRATORIO (MCR) COMPLETO NOTTURNO

Il MCR notturno è l'esame utilizzato nello studio per porre la diagnosi di OSAS. Viene eseguito utilizzando uno strumento, poligrafo, che consente attraverso diversi canali di registrare, durante il sonno notturno, alcuni parametri necessari per la diagnosi di OSAS.

Si tratta di un registratore portatile, la cui immagine è riportata in Figura 4-2 [123] che deve essere indossato e posizionato al centro del petto, anteriormente. Esso è dotato di 7 canali di rilevazione:

- Microfono, per il rilevamento di russamento notturno;
- Fascia elastica toracica per il rilevamento di movimenti toracici;
- Fascia elastica addominale per il rilevamento di movimenti addominali;
- Pulsossimetro per il rilevamento della saturazione di ossigeno (SaO_2 %) durante il sonno e la frequenza cardiaca;
- Cannule nasali per il rilevamento del flusso aereo;
- Sensore di posizione.

Figura 4-2 - Dispositivo portatile per monitoraggio cardiorespiratorio (MCR) completo notturno [123].



Tutti i pazienti hanno eseguito il MCR notturno basale durante il ricovero presso l'U.O. di Endocrinologia 1. Dopo l'intervento lo stesso esame è stato ripetuto a domicilio del paziente.

Di ogni tracciato poligrafico sono stati presi in considerazione i parametri che ci hanno consentito di porre la diagnosi di OSAS e di quantificarne la gravità [1]:

- *Apnea Hypopnea Index* (AHI), corrispondente alla somma del numero di apnee e ipopnee per ora di sonno;
- Apnee Ostruttive (AO);
- Apnee Centrali (AC);
- Apnee Miste (AC);
- Ipopnee;
- Saturazione ossiemoglobinica media (HbO₂ media)
- Percentuale del tempo con saturazione ossiemoglobinica al di sotto del 90 % (TC < 90 %).

L'AHI è il parametro principale da valutare per porre la diagnosi di OSAS [1]:

- AHI < 5: esclude la diagnosi di OSAS;
- $5 \leq \text{AHI} < 15$: consente di porre diagnosi di OSAS di grado lieve;
- $15 \leq \text{AHI} \leq 30$: consente di porre diagnosi di OSAS di grado moderato;
- AHI > 30: consente di porre diagnosi di OSAS di grado severo.

Per poter calcolare tale indice è necessario riconoscere un'apnea nel contesto di un tracciato poligrafico:

- Le Apnee Ostruttive sono riconoscibili per l'assenza del flusso aereo associata alla comparsa di movimenti toraco-addominali in opposizione di fase, espressione di uno sforzo inspiratorio (Figura 4-3);
- Le Apnee Centrali sono riconoscibili per la scomparsa di flusso aereo non associata alla comparsa di movimenti toraco-addominali per mancanza di uno sforzo inspiratorio. Se $\geq 5/\text{h}$ sono indicative di una particolare tipologia di respiro definita come respiro di Cheyne Stokes, di frequente riscontro in pazienti cardiopatici e che deve essere riconosciuta in quanto richiede una modalità di ventilazione meccanica non invasiva (VMNI) diversa da quella indicata per i pazienti affetti da Apnee Ostruttive (Figura 4-4);
- Le Apnee Miste sono riconoscibili per la presenza di una prima fase in cui all'assenza di flusso aereo non corrisponde alcun movimento toraco addominale, che si rende invece evidente in una fase successiva (Figura 4-5).

Figura 4-3 - Immagine poligrafica di apnea ostruttiva.

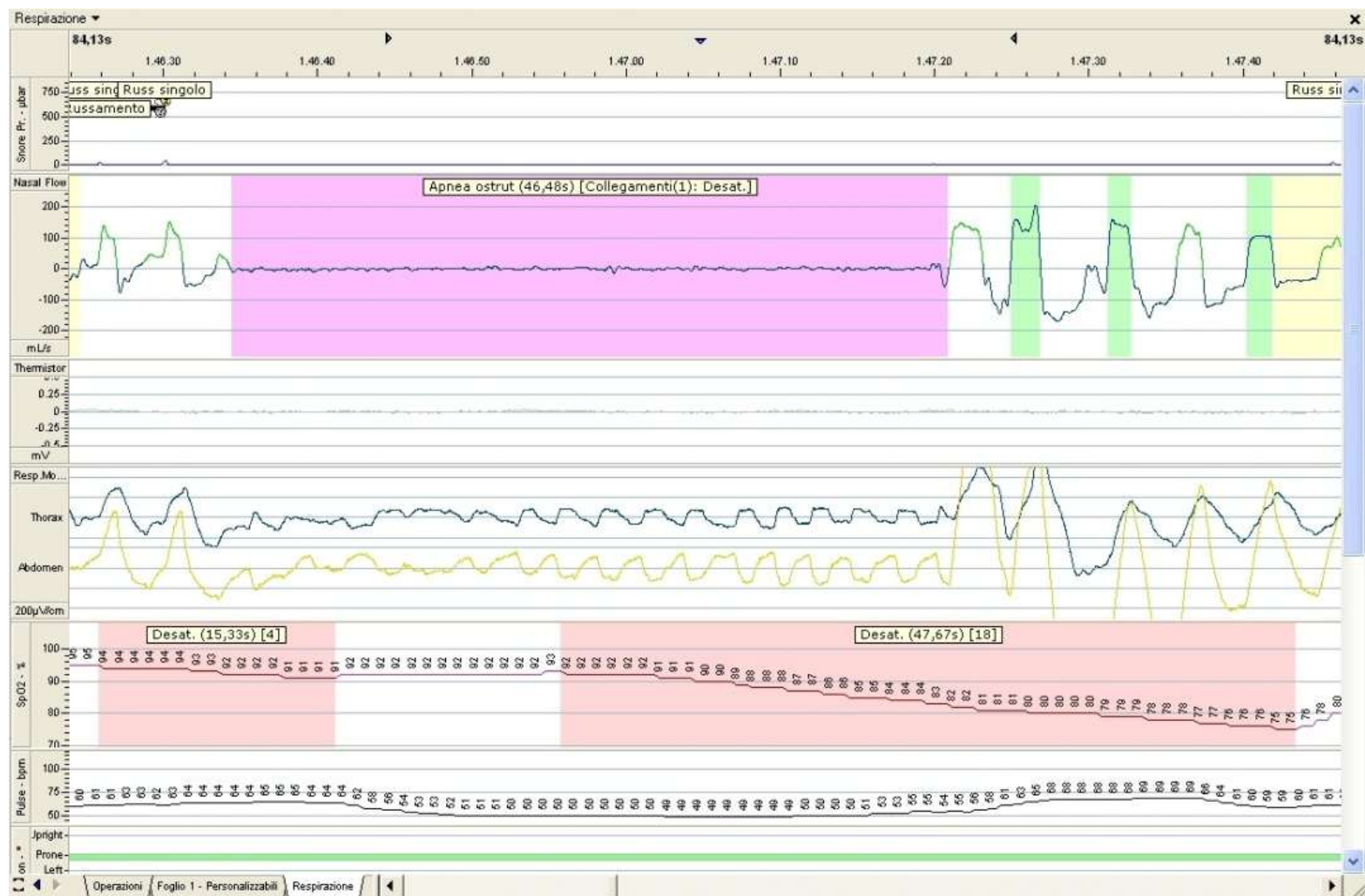


Figura 4-4 - Immagine poligrafica di apnea centrale.

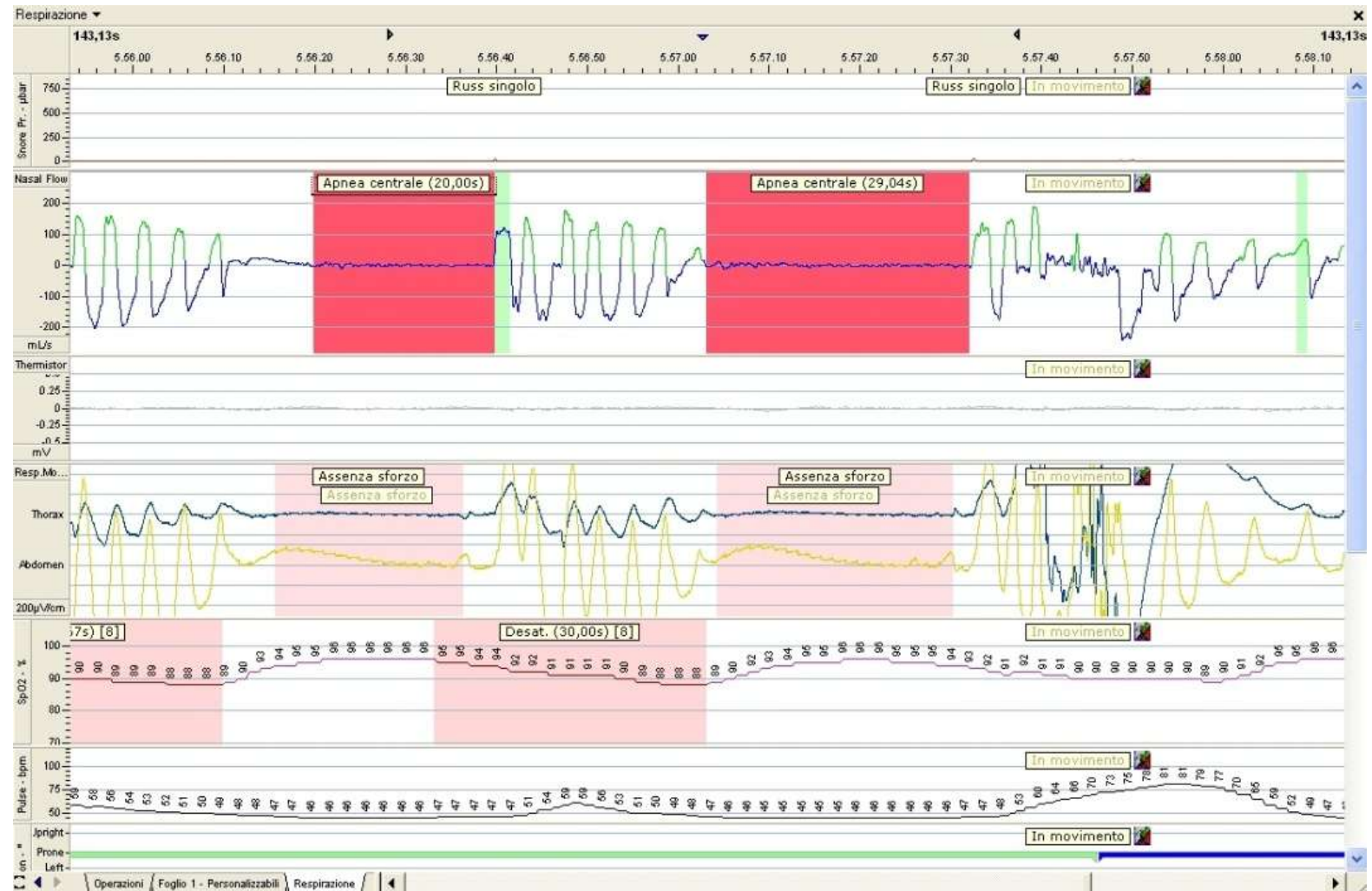
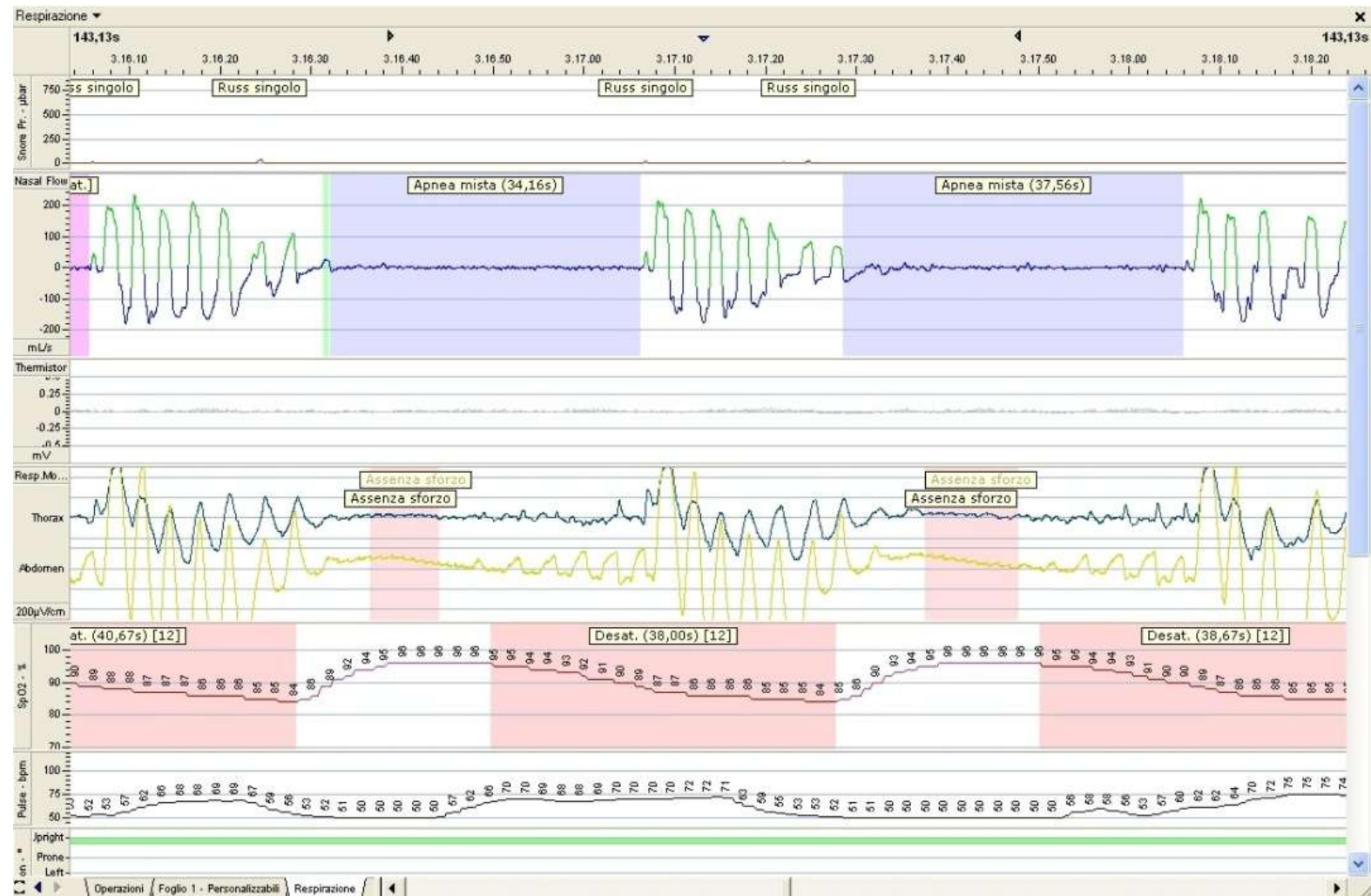


Figura 4-5 - Immagine poligrafica di apnea mista.



Anche le ipopnee vengono conteggiate ai fini della definizione dell' AHI e sono riconoscibili per la riduzione del flusso aereo di entità e durata tali da soddisfare i criteri per la definizione di ipopnea (vedi introduzione pag. 25).

Gli altri due parametri presi in considerazione (HbO_2 media e $\text{TC} < 90\%$) sono indicativi della gravità delle apnee in termini di desaturazione ossiemoglobinica. Questa viene calcolata come media delle desaturazioni di ciascun episodio di apnea o ipopnea.

Si parla quindi di:

- Desaturazione di grado lieve se SaO_2 media $\geq 90\%$;
- Desaturazione di grado moderato se $85\% < \text{SaO}_2$ media $< 90\%$;
- Desaturazione di grado severo se SaO_2 media $\leq 85\%$.

Allo stesso modo il Tempo di Desaturazione, calcolato in questo caso come il tempo che il paziente trascorre con una saturazione ossiemoglobinica $\leq 90\%$, è indicativo della gravità della patologia.

Al momento della consegna dello strumento, i pazienti sono stati inoltre visitati ed è stata raccolta un'accurata anamnesi volta alla valutazione della sintomatologia correlata alla OSAS.

In particolar modo sono stati considerati i sintomi:

- Russamento abituale e persistente da almeno 6 mesi;
- Risvegli notturni;
- Sonnolenza diurna, valutata con il questionario *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), un questionario costituito da alcune situazioni per le quali il paziente deve assegnare un punteggio variabile da 0 a 3 sulla base della tendenza che ha ad addormentarsi in ciascuna di esse [5];
- Nicturia;
- Cefalea mattutina;
- Disturbi di memoria;
- Disturbi del tono dell'umore;
- Sintomi cardiologici;
- Reflusso gastroesofageo.

Tra i segni e le comorbidità associate sono stati invece considerati:

- IMC;
- Circonferenza del collo;
- Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO);

- Alterazioni del profilo glucidico intese come: insulino resistenza, ridotta tolleranza glucidica o diabete mellito di tipo 2.
- Ipertensione arteriosa;
- Pregresso infarto miocardico acuto.

A nessuno dei pazienti studiati è stata prescritta terapia con VMNI durante il sonno poiché, nonostante questa sia suggerita, essa non è comunque indicata (Grade C, BEL 3) [124] e non esistono ancora certezze in letteratura riguardo l'effettiva durata del trattamento pre-operatorio con VMNI [124,125].

4.3 Intervento di chirurgia bariatrica

Terminata la valutazione preoperatoria ed escluse le possibili controindicazioni all'intervento di chirurgia bariatrica, ad ogni paziente è stata prospettata la modalità di intervento più idonea.

Le tipologie di intervento di chirurgia bariatrica sono molteplici e possono essere distinte in restrittive e malassorbitive:

- *Intragastric balloon*, restrittivo, prevede il posizionamento temporaneo (per un periodo non superiore ai sei mesi) di un palloncino all'interno dello stomaco riducendone la capacità di riempimento. Può essere utilizzato nei soggetti con obesità grave per valutare la risposta ad un eventuale intervento di chirurgia bariatrica;
- *Gastroplastica verticale*, restrittivo, prevede la creazione di una tasca gastrica (20-30cc) che comunica con il resto dello stomaco attraverso uno stretto orifizio di circa 1cm.
- *Sleeve gastrectomy*, restrittivo, prevede l'esecuzione di una gastrectomia verticale parziale, eseguita lungo la grande curvatura dello stomaco in modo tale da asportare completamente il fondo gastrico ottenendo uno stomaco residuo di 60-150 ml. Garantisce l'integrità della regione antro pilorica.
- *Bypass gastrico*, misto restrittivo-malassorbitivo, prevede la creazione di una piccola tasca gastrica prossimale e successiva anastomosi gastro-digiunale su ansa alla Roux. La tasca gastrica viene anastomizzata con l'estremità distale di un'ansa digiunale mentre la continuità duodeno-digiunale viene mantenuta attraverso un'anastomosi latero-laterale dell'estremità prossimale dell'ansa utilizzata con il digiuno stesso.
- *Diversione biliopancreatica*, misto restrittivo malassorbitivo, associa alla *sleeve gastrectomy* la creazione di un'anastomosi duodeno-ileale con l'estremità distale di un'ansa ileale. L'estremità prossimale viene invece anastomizzata all'ileo a circa 100 centimetri di distanza dalla valvola ileociecale.

Dei ventidue pazienti studiati, 4 hanno eseguito la *sleeve gastrectomy* e 18 il *bypass* gastrico. Tutti gli interventi sono stati eseguiti con tecnica laparoscopica.

4.4 Follow up post operatorio

A seguito dell'intervento tutti i pazienti hanno eseguito periodici controlli endocrinologici, dietologici e psicologici a distanza di un mese dalla data dell'intervento e successivamente secondo le modalità e i tempi stabiliti dalla S.I.C.OB.. Hanno inoltre eseguito una esofagastroduodenoscopia (EGDS) per valutare la pervietà e l'integrità dell'anastomosi ed escludere la presenza di fenomeni infiammatori a carico della mucosa gastrica.

E' stata inoltre eseguita una rivalutazione della funzionalità respiratoria mediante le indagini strumentali sopra indicate a distanza di un periodo variabile tra 6 e 24 mesi dalla data dell'intervento sulla base delle Linee Guida della Regione Toscana per la diagnosi e la cura dell'insufficienza respiratoria e dei disturbi respiratori nel sonno che raccomandano di ripetere uno studio di monitoraggio del sonno entro due anni dalla diagnosi di OSAS [95].

4.5 Analisi statistica

Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il programma *Intercooled Stata 9.2* (StatCorp. College Station, TX USA). Di tutte le variabili non numeriche è stata calcolata la frequenza, mentre di quelle numeriche la media e la deviazione standard. Per valutare la significatività dei risultati sono stati usati due test non parametrici : il test di Wilcoxon per le variabili numeriche e il test di Mc Nemar per quelle non numeriche. Un'analisi logistica mono e multivariata sono state condotte alla ricerca di fattori predittivi di OSAS di grado severo. Sono stati considerati significativi i risultati con valori di $p < 0,05$.

5 RISULTATI

5.1 Valutazione pre-operatoria

Sono stati studiati ventidue pazienti provenienti dalla Sezione Obesità della U.O. Endocrinologia 1 dell'Azienda Ospedaliero – Universitario Pisana.

I pazienti, tredici donne e nove uomini, presentavano un'età media di $42,6 \pm 10,3$ anni, un peso medio di $145,5 \pm 24,2$ Kg e un IMC medio di $51,7 \pm 5,6$ Kg/m². Le caratteristiche generali dei pazienti sono riportate in Tabella 5-1.

Tabella 5-1 - Caratteristiche generali dei 22 pazienti studiati. IMC = Indice Massa Corporea, CV = Circonferenza Vita, CF = Circonferenza Fianchi.

	Media	DS	Mediana	Percentile 25	Percentile 75
Età (anni)	42,6	10,3	43,5	38	49
Peso (Kg)	145,5	24,2	141	127	165
IMC (Kg/m ²)	51,7	5,6	51,7	48,1	54,8
CV (cm)	143,9	13,3	144	133,5	150
CF (cm)	140,3	13,4	143	127	147,5

Nell'ambito del percorso per la chirurgia bariatrica eseguito da questi soggetti, è stata eseguita una valutazione multidisciplinare di tutti i pazienti.

Dal punto di vista endocrinologico, tutti i pazienti sono stati studiati alla ricerca di cause secondarie di obesità (quali il morbo di Cushing o l'ipotiroidismo) ed è stata eseguita una valutazione del profilo tiroideo, gonadico, fosfo-calcico oltre che il dosaggio di alcuni specifici ormoni come GH, IGF-1 e Leptina.

Dei ventidue pazienti, solo 4 erano in terapia sostitutiva con levotiroxina; tre infatti erano stati sottoposti a tiroidectomia, per il riscontro rispettivamente di carcinoma micro papillare della tiroide in due pazienti e di nodulo tiroideo nel terzo mentre il quarto risultava affetto da tiroidite cronica. Tuttavia nessuno dei pazienti

presentava alterazioni del profilo tiroideo tali da far pensare all'ipotiroidismo come causa secondaria dell'obesità.

A tal proposito, nessuno dei pazienti presentava alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene escludendo quindi il morbo di Cushing come ulteriore causa secondaria di obesità.

Il profilo gonadico non ha presentato alterazioni di rilievo ad eccezione di un'unica paziente, risultata affetta da amenorrea centrale.

Per quanto riguarda il metabolismo fosfo-calcico, diciannove pazienti (su 19 dei quali erano disponibili i dati) presentavano un quadro di ipovitaminosi D (valori di 25OH-idrossivitD < 30 ng/ml). In particolare due di essi avevano un'insufficienza di 25OH-idrossivitD (valori di vitD compresa tra 20 e 30 ng/ml) mentre i restanti 17 presentavano un deficit di 25OH-idrossivitD (valori < 20 ng/ml). I due pazienti che avevano eseguito la tiroidectomia presentavano inoltre una forma di ipoparatiroidismo post-chirurgico. Nonostante questo, normali valori di calcio ione sono stati rilevati in tutti i pazienti.

Il metabolismo glucidico è stato studiato mediante curva da carico di glucosio e i valori di glicemia a 180' sono stati considerati ai fini della diagnosi di diabete. E' stato inoltre misurato il valore della insulinemia basale e durante curva da carico di glucosio. Dei ventuno pazienti di cui erano disponibili i dati a riguardo, 10 risultavano compatibili con la diagnosi di diabete mellito di tipo 2 mentre i restanti 11 presentavano comunque una condizione clinica di insulino-resistenza. Di questi ultimi, sei presentavano anche intolleranza glucidica mentre i rimanenti 5 avevano una glicemia normale a fronte di un'iperinsulinemia compensatoria.

Anche i valori relativi alla sindrome metabolica sono stati considerati. Su ventuno pazienti osservati, soltanto 14 di essi presentavano dati sufficienti per valutare la presenza o assenza di sindrome metabolica. Di questi quattordici pazienti, 10 soddisfacevano i criteri per la diagnosi di sindrome metabolica.

A tal proposito, tutti i quattordici pazienti presentavano una circonferenza vita nettamente superiore a quella considerata come requisito diagnostico per la sindrome metabolica (> 88 cm nella donna e > 102 cm nell'uomo) con una media di $143,9 \pm 13,3$ cm.

Per quanto riguarda i valori delle HDL, sette donne su 9 presentavano valori inferiori a quelli richiesti per l'esclusione della diagnosi di sindrome metabolica (HDL

< 50 mg/dl) mentre dei restanti 5 uomini, soltanto 3 soddisfacevano tale criterio (HDL < 40 mg/dl).

I trigliceridi sono risultati superiori al valore considerato come diagnostico di sindrome metabolica (> 150 mg/dl) in tre pazienti su 14.

La glicemia basale > 110 mg/dl è stata riscontrata in sette pazienti, 6 dei quali presentavano una diagnosi di diabete mellito mentre uno presentava intolleranza glucidica.

Infine l'ipertensione arteriosa è stata riscontrata in nove dei 14 pazienti. Tra i ventidue pazienti totali, tuttavia essa è stata riscontrata in 17 di essi.

Per quanto riguarda gli altri parametri ematochimici si segnalava la presenza di iperuricemia in cinque donne su 12 e in 6 uomini su 8. La VES, disponibile in soli otto pazienti, è risultata alterata in 7 di essi con un valore medio di $66,8 \pm 23,8$ mm/h. La PCR è risultata invece alterata in cinque pazienti su 16 nei quali ne era stato misurato il valore, con un valore medio di $4,9 \pm 6,0$ mg/dl (0,3 – 16,8 mg/dl).

I dosaggi relativi al GH e all'IGF-1 sono invece risultati normali in tutti i pazienti. Tutti i pazienti ad eccezione di una, presentavano inoltre iperleptinemia in relazione al proprio IMC. Il valore medio calcolato per le tredici donne era infatti di $65,7 \pm 33,7$ ng/ml (> 20 ng/ml nelle donne con $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Il valore medio calcolato per soli quattro uomini inclusi nello studio era di $49,2 \pm 18,1$ ng/ml (> 30 ng/ml negli uomini con $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$).

L'ecografia dell'addome ha invece rilevato la presenza di steatosi epatica in venti dei 21 pazienti dei quali era disponibile tale dato.

La esofagogastroduodenoscopia ha invece dimostrato la presenza di processi flogistici a carico delle tratto gastroenterico superiore in otto casi. Di questi, quattro presentavano una gastrite *Helicobacter pylori* positiva, 1 presentava una gastrite *Helicobacter pylori* negativa, 1 presentava una gastroduodenite, 2 presentavano un'esofagite.

L'ecocolordoppler degli arti inferiori evidenziava invece la presenza di insufficienza venosa superficiale in sette pazienti su 21 dei quali erano disponibili i dati ecografici.

Nella Tabella 5-2 sono riportate le comorbidità presentate dai soggetti studiati e le relative percentuali di prevalenza.

Tabella 5-2 - Comorbidità presentate dai soggetti studiati.

Comorbidità	N soggetti osservati	N soggetti affetti	% soggetti affetti
Ipotiroidismo	22	4	18%
Morbo di Cushing	22	0	0%
Ipovitaminosi D	19	19	100%
Diabete Mellito 2	21	10	48%
Insulino resistenza	21	11	52%
Intolleranza glucidica	21	6	29%
Sindrome metabolica	14	10	71%
Ipertensione arteriosa	22	17	77%
Iperuricemia	20	11	55%
Steatosi epatica	21	20	95%
Flogosi tratto gastroenterico superiore	21	8	38%
Insufficienza venosa superficiale	7	7	100%

Riguardo la funzionalità respiratoria i pazienti sono stati sottoposti a prove di funzionalità respiratoria (PFR), ad un'emogasanalisi e ad un monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno.

I dati relativi alle PFR non hanno evidenziato deficit di tipo ostruttivo. L'indice di Tiffenau medio, calcolato su ventuno pazienti, è risultato infatti pari al $96 \pm 6,5$ % del valore predetto. In un solo caso, riferito ad una paziente peraltro fumatrice, si è riscontrato un indice di Tiffenau pari all'86% del valore predetto (v.n. ≥ 89 % nella donna), indicativo di una sindrome ostruttiva di grado lieve.

Poiché la spirometria globale, comprensiva sia della manovra dinamica che di quella statistica, è stata eseguita soltanto in dieci pazienti, i dati riferibili alla Capacità Polmonare Totale (CPT) fanno riferimento soltanto a questo ristretto numero di pazienti. Ad eccezione di due pazienti che presentavano valori lievemente inferiori a quelli normali, pari al 75 e al 78 % del valore predetto (v.n. 80 – 120 %) in nessun altro paziente veniva soddisfatto il criterio per la diagnosi di sindrome restrittiva. Il valore medio della CPT risultava pari a $91,1 \pm 11,6$ %.

Per quanto riguarda gli altri parametri spirometrici, la Capacità Vitale (CV) è risultata nel range di normalità in tutti i ventuno pazienti di cui erano disponibili i dati

spirometrici. Il valore medio della CV era infatti pari $98,0 \pm 12,2$ % del valore predetto (v.n. 80 – 120 %).

Il Volume di Riserva Espiratoria (ERV) risultava invece marcatamente ridotto in sedici pazienti su 20 dei quali era disponibile tale dato. Dei restanti quattro, soltanto uno presentava un valore superiore a quello di normalità in quanto pari al 169 % del valore predetto (v.n. 80 - 120 %). Il valore medio di ERV prima dell'intervento era quindi pari a $51,9 \pm 36,3$ % del valore predetto.

Per quanto riguarda la Capacità Vitale Forzata (CVF) calcolata con tecnica *Single Breath*, i risultati disponibili fanno riferimento a soli sette pazienti. Tutti presentavano una riduzione della CVF rispetto al valore predetto (v.n. 80 – 120 %). La CVF media era infatti pari al $61,4 \pm 10,6$ % del valore predetto.

Nella Tabella 5-3 sono riportati i valori spirometrici medi e deviazione standard dei soggetti studiati.

Tabella 5-3 - Valori spirometrici medi dei soggetti studiati.

Parametri spirometrici	N soggetti osservati	Media % del valore predetto ± DS
Indice di Tiffenau	21	$96 \pm 6,5$ %
Capacità Polmonare Totale	10	$91,1 \pm 11,6$ %
Capacità Vitale	21	$98 \pm 12,2$ %
Volume di Riserva Espiratoria	20	$51,9 \pm 36,3$ %
Capacità Vitale Forzata	7	$61,4 \pm 10,6$ %

I dati emogas analitici preoperatori sono riportati nella Tabella 5-4 ed interessano solo nove dei 22 pazienti considerati nello studio. Essi evidenziavano la presenza di ipossiemia per età in tutti i pazienti a fronte di un equilibrio acido base sostanzialmente conservato. La PaO_2 media era infatti di $78,2 \pm 5,8$ mmHg ed il pH medio misurato era infatti pari a $7,39 \pm 0,02$ con una PaCO_2 media di $41,8 \pm 5,7$ mmHg e una bicarbonatemia media ai limiti alti del range di normalità e pari a $24,8 \pm 3,0$ mEq/L. Solo due pazienti sono risultati ipercapnici, con una PaCO_2 misurata pari rispettivamente a 48,7 mmHg e 51,1 mmHg ma con normali valori di pH grazie all'aumento dei bicarbonati.

L'ematocrito aveva un valore medio del $46,7 \pm 9,3$ % con una saturazione ossiemoglobinica media di $95,4 \pm 1,2$ %. L'emoglobina misurata aveva un valore medio di $13,9 \pm 2,4$ g/dl.

Tabella 5-4 - Valori medi dei parametri emogasanalitici pre-operatori di 9 pazienti studiati.

Parametri emogasanalitici	Media dei valori
Ph	$7,39 \pm 0,02$
PaO ₂ misurata (mmHg)	$78,2 \pm 5,8$
PaO ₂ per età (mmHg)	$88,8 \pm 2,8$
PaCO ₂ (mmHg)	$41,8 \pm 5,7$
Bicarbonatemia (mEq/L)	$24,8 \pm 3$
Ematocrito (%)	$46,7 \pm 9,3$ %
Emoglobina (g/dl)	$13,9 \pm 2,4$
Saturazione ossiemoglobinica (%)	$95,4 \pm 1,2$ %

Sulla base di questi esami e della storia anamnestica dei pazienti venivano quindi escluse patologie polmonari degne di nota.

I dati più completi riguardanti la funzionalità respiratoria sono quelli relativi al monitoraggio cardiorespiratorio notturno con dispositivo portatile. Tutti i pazienti presi in esame hanno infatti eseguito tale tipologia di studio del sonno. Esso ha consentito di porre la diagnosi di OSAS in 19 pazienti con una prevalenza in questa coorte pari all'86 %.

Di questi diciannove pazienti, 10 risultavano affetti da OSAS di grado severo, 5 da OSAS di grado moderato, 4 da OSAS di grado lieve. Nella Tabella 5-5 sono riportati i dati relativi alla prevalenza di OSAS in questa coorte di soggetti.

Tabella 5-5 - Prevalenza di OSAS e relativo grado di severità nei soggetti studiati.

	Definizione	N soggetti affetti (totale osservati)	Prevalenza in %
OSAS lieve	$5 \leq \text{AHI} < 15$	4 (22)	18%
OSAS moderata	$15 \leq \text{AHI} < 30$	5 (22)	23%
OSAS severa	$\text{AHI} \geq 30$	10 (22)	45%
Totale		19(22)	86%

L'AHI medio risultava di $44,5 \pm 27,7$ eventi/h. La maggior parte degli eventi era rappresentata da apnee di tipo ostruttivo ($29,2 \pm 26,1$ eventi/h) e da ipopnee (media = $14,4 \pm 10,7$) mentre le apnee centrali e miste erano sostanzialmente una minoranza degli eventi. La media delle apnee centrali era infatti pari a $0,4 \pm 0,8$ eventi/h mentre la media delle apnee miste era pari a $0,3 \pm 0,8$ eventi/h.

La saturazione ossiemoglobinica media era pari a $90,6 \pm 6,9$ % mentre l'indice ipossiémico medio, pari alla percentuale del tempo trascorso dal paziente con una saturazione ossiemoglobinica media inferiore al 90 %, era pari al $23,1 \pm 24,8$ %. La presenza di una deviazione standard così elevata è legata alla presenza di tre pazienti che presentavano OSAS di grado lieve in assenza di desaturazioni notturne.

Tutti i dati relativi al monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno sono riportate nella Tabella 5-6.

Tabella 5-6 - Medie dei dati poligrafici pre-operatori dei 19 pazienti affetti da OSAS.

Parametri poligrafici	Media \pm DS
Apnea Hypopnea Index (AHI), (eventi/h)	$44,5 \pm 27,7$
Apnee Ostruttive (eventi/h)	$29,2 \pm 26,1$
Apnee Centrali (eventi/h)	$0,4 \pm 0,9$
Apnee Miste (eventi/h)	$0,3 \pm 0,8$
Ipopnee (eventi/h)	$14,4 \pm 10,7$
SaO ₂ media (%)	$90,6 \pm 6,9$
Indice ipossiémico (%)	$23,1 \pm 24,8$

Dall'anamnesi ed esame obiettivo relativi ai disturbi respiratori nel sonno sono tratte informazioni circa i sintomi e i segni dei pazienti affetti da OSAS. Essi sono stati riportati nella Tabella 5-7.

Il russamento abituale e persistente è stato riferito da sedici pazienti (84 %), mentre le apnee riferite dal partner interessavano 14 di essi (74 %). I risvegli con senso di soffocamento venivano riferiti da 7 pazienti (37 %) mentre la cefalea mattutina interessava soltanto 4 di essi (21 %).

La sonnolenza diurna, valutata con il questionario *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), ha ottenuto un punteggio medio di $8,5 \pm 4,0$, tuttavia essa risultava indicativa di ipersonnolenza diurna (punteggio ESS > 10) in 6 pazienti (32 %).

La nicturia interessava nove pazienti (47 %). Per quanto riguarda invece il reflusso gastroesofageo, veniva riferito da due pazienti (11 %) mentre i disturbi del tono dell'umore e della memoria venivano riferiti rispettivamente da 4 (21 %) e 3 (16 %) pazienti.

I soggetti attualmente fumatori rappresentavano una minoranza, essendo soltanto cinque (26%) sul totale dei soggetti studiati. Nessuno dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per infarto miocardico acuto, dunque il rischio cardiovascolare veniva valutato prevalentemente sulla base della presenza di ipertensione arteriosa sistemica. I soggetti affetti da ipertensione arteriosa erano 15, pari al 79 % del totale. I soggetti che invece presentavano diabete mellito di tipo 2 in associazione ad OSAS erano 9 (47 %); 9 pazienti (47 %) presentavano invece insulino resistenza; 5 presentavano intolleranza glucidica (32 %).

Per quanto riguarda i segni che sono stati ricercati, soltanto un paziente presentava dimorfismi orofaringei. La classe Mallampati ha ottenuto invece un punteggio medio pari a 2 mentre la circonferenza collo aveva un valore medio calcolato pari a $45,9 \pm 4,3$ cm. In particolare nell'uomo la circonferenza collo media raggiungeva valori a $49,9 \pm 3,3$ cm mentre nella donna essa raggiungeva valori medi di $42,9 \pm 2,4$ cm.

Tabella 5-7 - Prevalenza dei sintomi e delle comorbidità associate ad OSAS nei 19 soggetti affetti.

Sintomi	N soggetti	Prevalenza
Russamento	16	84%
Apnee	14	74%
Risvegli notturni	7	37%
Cefalea mattutina	4	21%
Ipersonnolenza diurna (ESS> 10)	6	32%
Nicturia	9	47%
Reflusso gastroesofageo	2	11%
Disturbi del tono dell'umore	4	21%
Disturbi di memoria	3	16%
Fumo di sigaretta	5	26%
Pregresso IMA	0	0%
Ipertensione arteriosa	15	79%
Diabete Mellito di tipo 2	9	47%
Insulino resistenza	9	47%
Intolleranza glucidica	6	32%

Un'analisi logistica monovariata è stata condotta su dieci pazienti affetti da OSAS di grado severo ($AHI \geq 30$ eventi/h) per evidenziare la presenza di eventuali fattori predittivi della patologia. I risultati sono riportati nella Tabella 5-8.

I fattori che sono stati considerati ai fini dell'analisi erano rappresentati dal sesso, dall'età in terzili, dalla sindrome metabolica (alterazioni del profilo glucidico, HDL, trigliceridi, ipertensione arteriosa sistemica, circonferenza vita) oltre alla circonferenza fianchi, circonferenza collo, VES, PCR, leptina, IGF-1 e steatosi epatica.

Il sesso maschile ha dimostrato un'associazione piuttosto forte seppur statisticamente non significativa con le OSAS di grado severo. L'OR è risultata pari 6,75 (95 % CI, 0,92 – 49,23, $p = 0,06$).

Per quanto riguarda l'età, non è stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra di essa e lo sviluppo di OSAS di grado severo. Tuttavia all'aumentare dell'età si apprezza anche un corrispondente aumento del rischio. Infatti per i soggetti con età ≥ 38 e < 46 anni, l'OR è risultata pari a 1,66 (95 % CI, 0,19 – 14,26, $p = 0,64$) mentre per i soggetti con età ≥ 46 anni l'OR era pari a 2,22 (95 % CI, 0,28 – 17,63, $p = 0,45$).

La sindrome metabolica non si è rivelata un fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS di grado severo. L'*odds ratio* (OR) è risultato infatti pari a 0,75 (95 % CI, 0,07 – 7,21) ma senza alcuna significatività statistica ($p = 0,80$). Nessuno dei parametri considerati ai fini della diagnosi di sindrome metabolica ha mostrato un'associazione significativa con le OSAS di grado severo. Infatti, l'OR calcolata per la circonferenza vita era pari a 1,02 (95 % CI 0,93 – 1,11, $p = 0,58$); per i trigliceridi era pari a 1,00 (95 % CI 0,98 – 1,02, $p = 0,58$); per il diabete mellito era pari a 0,24 (95 % CI, 0,03 – 1,52, $p = 0,13$); per le HDL era di 0,96 (95 % CI, 0,88 – 1,05, $p = 0,48$).

L'intolleranza glucidica e l'ipertensione arteriosa sistemica, per quanto non significativamente associate ad OSAS di grado severo, presentavano comunque un OR indicativa di un'associazione tra di esse e le OSAS di grado severo, pari rispettivamente a 6,66 (95 % CI 0,59 – 74,5, $p = 0,12$) e 3,37 (95 % CI 0,28 – 39,32, $p = 0,33$).

Per quanto riguarda la circonferenza fianchi l'OR è risultata pari a 1,00 (95 % CI 0,92 – 1,09, $p = 0,94$) indicando la probabile assenza di un'associazione causa- effetto con le OSAS di grado severo.

Per quanto riguarda gli indici di flogosi VES e PCR, una debole associazione ai limiti della significatività è stata trovata per la PCR, con un OR = 1,29 (95 % CI 0,99 – 1,68, $p = 0,06$). La VES ha presentato invece un OR = 1,13 (95 % CI 0,93 – 1,37, $p = 0,21$).

Anche la leptina non ha mostrato alcuna associazione statisticamente significativa con le OSAS di grado severo, OR = 1,01 (95 % CI, 0,98 – 1,04, $p = 0,38$).

L'IGF-1 allo stesso modo non si è rivelato un fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS di grado severo in quanto la sua OR è risultata pari a 0,99 (95 % CI, 0,97 – 1,00, $p = 0,30$).

La steatosi epatica non è risultata associata ad OSAS di grado severo in quanto la quasi totalità dei pazienti presentava questo reperto ecografico.

La circonferenza collo è risultata essere l'unico parametro predittivo di OSAS di grado severo. L' OR era infatti pari ad 1,45 (95 % CI, 1,06 – 1,98) e soprattutto essa è risultata statisticamente significativa, $p = 0,01$.

Tabella 5-8 - Risultati dell'analisi logistica monovariata condotta alla ricerca di fattori predittivi di OSAS di grado severo (AHI ≥ 30 eventi/h) (n = 10 pazienti).

	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>CI 95%</i>	<i>P</i>
Età ≥ 38 e < 46 anni	1,66	0,19 – 14,26	NS
Età ≥ 46 anni	2,22	0,28 – 17,63	NS
Sesso	6,75	0,92 – 49,23	0,06
Sindrome metabolica	0,75	0,07 – 7,21	NS
Circonferenza vita	1,02	0,92 – 1,11	NS
Trigliceridi	1,00	0,98 – 1,02	NS
HDL	0,96	0,88 – 1,05	NS
Diabete Mellito tipo 2	0,24	0,03 – 1,52	NS
Intolleranza glucidica	6,66	0,59 – 74,5	NS
Ipertensione arteriosa	3,37	0,28 – 39,3	NS
Circonferenza fianchi	1,00	0,92 – 1,09	NS
PCR	1,29	0,99 – 1,68	0,06
VES	1,13	0,93 – 1,37	NS
Leptina	1,01	0,98 – 1,04	NS
IGF-1	0,99	0,97 – 1,00	NS
Steatosi epatica	-	-	-
Circonferenza collo	1,45	1,06 – 1,98	0,01

L'analisi multivariata ha inoltre dimostrato come questa associazione rimanga forte anche correggendo il valore per l'età. In tal caso l' OR era pari a 1,56 (95 % CI 1,07 – 2,28, $p = 0,02$). I dati sono riportati nella Tabella 5-9.

Tabella 5-9 – Analisi logistica multivariata corretta per età (suddivisa in terzi).

	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>CI 95%</i>	<i>P</i>
Circonferenza collo	1,56	1,07 – 2,28	0,02
Età ≥ 38 e < 46 anni	2,29	0,11 – 45,71	0,59
Età ≥ 46 anni	7,69	0,30 – 193,31	0,21

5.2 Effetti della chirurgia bariatrica.

Sono stati valutati gli effetti della chirurgia bariatrica sia sul profilo endocrinologico che sulla funzionalità respiratoria. L'analisi è stata condotta su ventuno pazienti dato che uno di questi non ha eseguito i controlli di follow up previsti dalla S.I.C.OB.

Il peso medio dei ventuno pazienti è calato da $145,5 \pm 24,2$ a $98,5 \pm 24,8$ Kg, variazione statisticamente significativa e legata esclusivamente al calo ponderale indotto dall'intervento chirurgico ($p < 0,001$). (Tabella 5-10)

Anche l'IMC ha subito una riduzione statisticamente significativa dopo l'intervento, passando da un valore medio di $51,7 \pm 5,6$ ad un valore medio di $34,6 \pm 6,4$ Kg/m² ($p < 0,001$), così come la circonferenza del collo che da $45,6 \pm 4,6$ cm passa a $39,5 \pm 5,6$ cm ($p < 0,001$).

Tabella 5-10 - Variazioni medie dei principali dati antropometrici dei 21 pazienti studiati.

	Media PRE \pm DS	Media POST \pm DS	<i>p</i>
Peso (Kg)	$145,5 \pm 24,2$	$98,5 \pm 24,8$	$< 0,001$
IMC (Kg/m ²)	$51,7 \pm 5,6$	$34,6 \pm 6,4$	$< 0,001$
Circonferenza collo (cm)	$45,6 \pm 4,6$	$39,5 \pm 5,6$	$< 0,001$

Per quanto riguarda il profilo glicemico, dei dieci soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 prima dell'intervento, nessuno di essi risultava ancora diabetico dopo l'intervento, variazione risultata significativa ($p = 0,001$). Una variazione significativa si è ottenuta anche per i soggetti che presentavano insulino resistenza, in quanto solo tre soggetti risultavano ancora insulino resistenti dopo l'intervento ($p = 0,03$). Non si sono invece ottenute variazioni significative riguardo l'intolleranza glucidica in quanto dopo l'intervento rimanevano ancora tre soggetti affetti (rispetto ai cinque prima dell'intervento), $p = 0,41$.

Dei diciassette soggetti ipertesi, solo 6 presentavano ancora ipertensione arteriosa sistemica dopo l'intervento ($p = 0,001$), determinando pertanto una riduzione del rischio cardiovascolare. Nessuno dei pazienti ha avuto un infarto miocardico acuto dopo l'intervento.

Per quanto riguarda le OSAS i controlli sono stati condotti su diciassette dei 19 soggetti affetti. Variazioni statisticamente significative sono state ottenute sia riguardo i parametri poligrafici sia riguardo la sintomatologia e le comorbidità dei soggetti affetti. Dei diciannove soggetti affetti, 11 risultavano ancora affetti da OSAS con una prevalenza della sindrome sull'intero gruppo sottoposto a follow up pari al 55 %. I dati sono riportati in Tabella 5-11.

Tabella 5-11 - Prevalenza di OSAS e relativo grado di severità nei soggetti sottoposti a follow up post-operatorio.

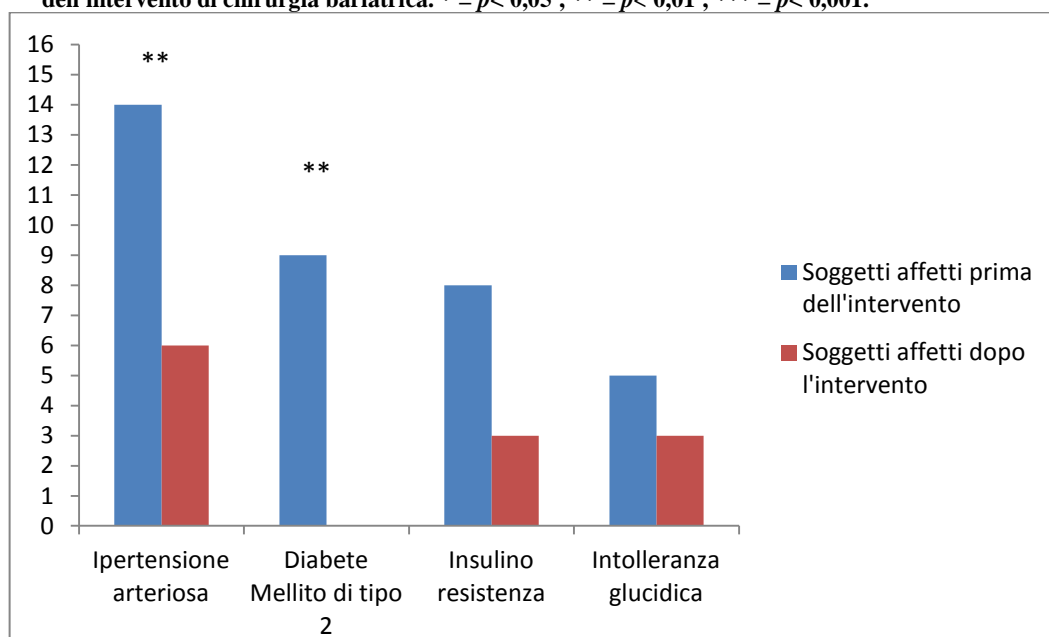
	Definizione	N soggetti affetti (n soggetti osservati)	Prevalenza
Assenza di OSAS	AHI < 5	9 (20)	45%
OSAS di grado lieve	$5 \leq \text{AHI} < 15$	6 (20)	30%
OSAS di grado moderato	$15 \leq \text{AHI} \leq 30$	3 (20)	15%
OSAS di grado severo	AHI > 30	2 (20)	10%
Totale soggetti affetti		11 (20)	55%

Per quanto riguarda le comorbidità dei soggetti con OSAS, nove presentavano diagnosi di diabete mellito di tipo 2 prima dell'intervento. Nessuno di essi risultava ancora affetto dopo l'intervento ($p < 0,01$). Altri otto pazienti presentavano insulino resistenza prima dell'intervento. Di essi, tre risultavano ancora affetti dopo l'intervento ($p = 0,09$). Analogamente non sono state riscontrate variazioni statisticamente significative riguardo i pazienti con intolleranza glucidica ($p = 0,41$).

Dei quattordici soggetti con OSAS ipertesi, 6 presentavano ancora alterazioni della pressione arteriosa dopo l'intervento, variazione risultata comunque statisticamente significativa ($p < 0,01$).

I dati relativi alle principali patologie correlate ad OSAS e presentate dai soggetti sono riportati nella Figura 5-1.

Figura 5-1 - Variazioni del numero di soggetti affetti dalle comorbidità associate ad OSAS a seguito dell'intervento di chirurgia bariatrica. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; * = $p < 0,001$.**



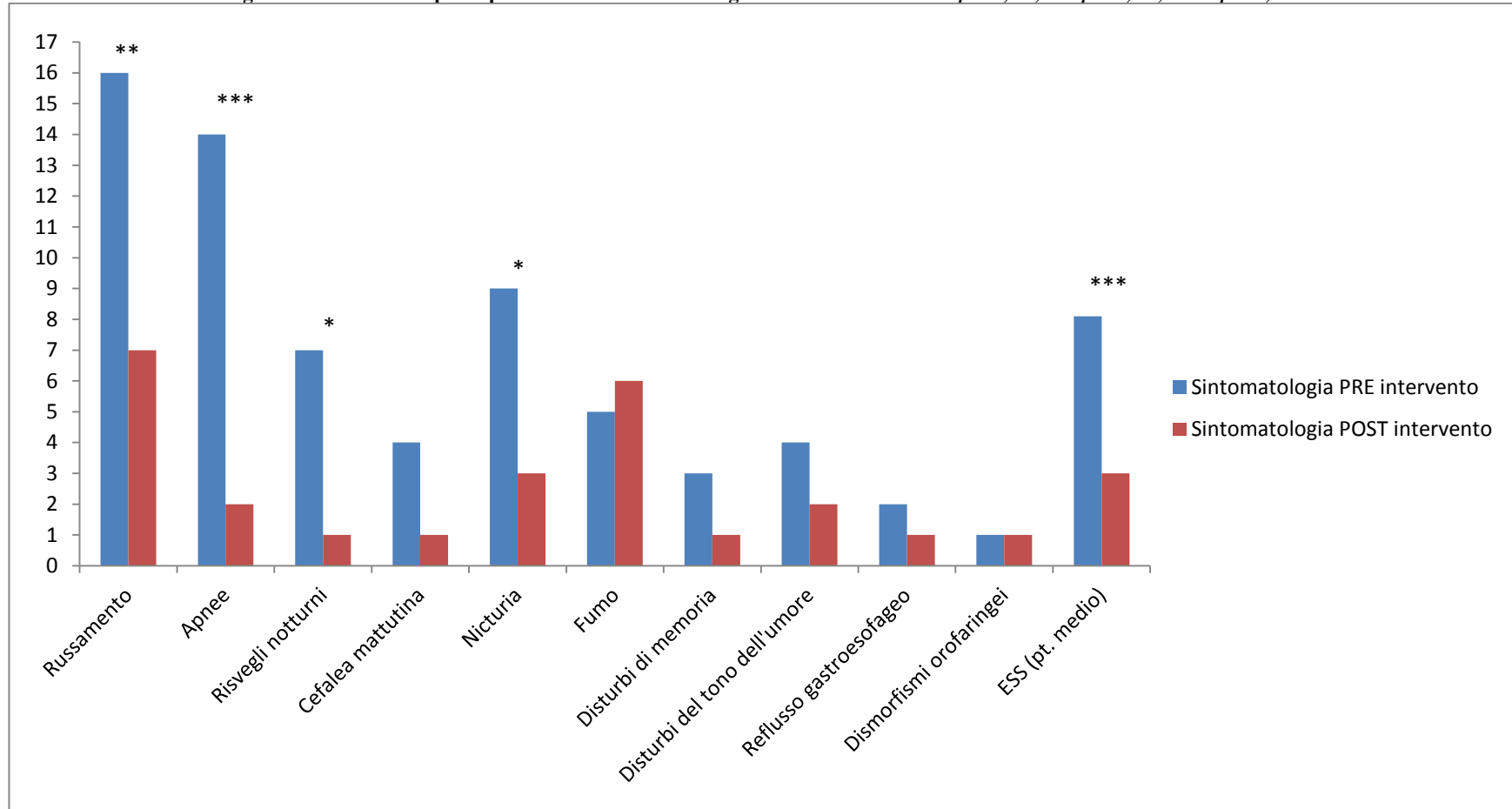
Dei quattordici pazienti affetti da OSAS che presentavano anche ipertensione arteriosa, 6 risultavano ancora affetti dopo l'intervento.

Solo sei pazienti presentavano persistenza di russamento rispetto ai 17 pazienti prima dell'intervento ($p < 0,01$). Analogamente le apnee venivano riferite da soli due pazienti rispetto ai 14 prima dell'intervento ($p < 0,001$). Anche i risvegli notturni associati a dispnea venivano riferiti da un solo soggetto rispetto ai sette che lamentavano questo sintomo prima dell'intervento, variazione statisticamente significativa, $p = 0,01$. Anche la sonnolenza diurna si è ridotta in maniera significativa. Il punteggio ESS medio è infatti passato da $8,1 \pm 4,0$ a $3,0 \pm 1,7$, $p < 0,001$. Anche la nicturia ha presentato variazioni statisticamente significative ($p = 0,03$) (Figura 5-2).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la cefalea ($p = 0,08$), l'abitudine voluttuaria al fumo di sigaretta, i disturbi dell'umore ($p = 0,15$) e di memoria ($p = 0,31$) il reflusso gastroesofageo ($p = 0,56$) oltre che la classe Mallampati. Nessuna variazione è stata riscontrata anche per l'unico soggetto che presentava dimorfismi orofaringei (Figura 5-2).

Per quanto riguarda la circonferenza collo per i pazienti affetti da OSAS essa si è ridotta da un valore medio di $45,8 \pm 4,6$ cm ad un valore medio post-operatorio di $40 \pm 5,5$ cm, $p < 0,01$.

Figura 5-2 - Variazioni post-operatorie della sintomatologia relativa ad OSAS. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$



Il miglioramento delle OSAS è dimostrato non soltanto dalla riduzione dei sintomi e dei fattori di rischio ma anche dai risultati del monitoraggio cardio respiratorio completo post operatorio.

L'AHI medio (rappresentato dalla somma di apnee ostruttive, centrali e miste e di ipopnee per ora di registrazione) passa infatti da un valore medio basale di $45,4 \pm 29,1$ eventi/h ad un valore medio post-operatorio di $12,9 \pm 12,3$ eventi/h ($p < 0,001$). Il numero medio di apnee ostruttive è diminuito da $30,6 \pm 27,3$ eventi/h a $5 \pm 5,8$ eventi/h ($p < 0,001$). Il numero medio di apnee centrali è anch'esso diminuito in maniera significativa passando da $0,4 \pm 0,9$ eventi/h a $0,0 \pm 0,0$ eventi/h ($p = 0,02$). Il numero medio di apnee miste non ha invece subito variazioni statisticamente significative, apprezzando comunque una tendenza alla riduzione del numero di eventi/h, che è passato da $0,2 \pm 0,7$ eventi/h ad un valore medio post-operatorio di $0,0 \pm 0,1$ eventi/h, $p = 0,17$. Il numero medio di ipopnee è invece diminuito in maniera statisticamente significativa da $14,1 \pm 10,8$ eventi/h ad un valore medio di $7,8 \pm 9,5$ eventi/h, ($p = 0,02$) (Tabella 5-12).

Anche il valore percentuale medio della saturazione ossiemoglobinica ha subito variazioni significative, passando da $90,2 \pm 7,2$ % ad un valore medio post-operatorio di $95,4 \pm 2,3$ % ($p < 0,01$). Inoltre, l'indice ipossiémico medio, corrispondente al tempo medio trascorso con una saturazione ossiemoglobinica media < 90 %, è passato dal $25 \pm 25,8$ % al $6,4 \pm 14,5$ % ($p = 0,001$).

Tabella 5-12 - Variazioni medie dei parametri poligrafici dei 17 pazienti affetti da OSAS. NS = Non Significativa.

	Media PRE \pm DS	Media POST \pm DS	<i>p</i>
AHI (eventi/h)	$45,4 \pm 29,1$	$12,9 \pm 12,3$	$< 0,001$
Apnee Ostruttive	$30,6 \pm 27,3$	$5 \pm 5,8$	$< 0,001$
Apnee Centrali	$0,4 \pm 0,9$	$0,0 \pm 0,0$	$0,02$
Apnee Miste	$0,2 \pm 0,7$	$0,0 \pm 0,1$	NS
Ipopnee	$14,1 \pm 10,8$	$7,8 \pm 9,5$	$0,02$
SaO ₂ media (%)	$90,2 \pm 7,2$	$95,4 \pm 2,3$	$0,001$
Indice ipossiémico (%)	$25 \pm 25,8$	$6,4 \pm 14,5$	$< 0,01$

Per quanto riguarda le prove di funzionalità respiratoria (Tabella 5-13) non si sono verificate significative variazioni dell'indice di Tiffenau. Esso è infatti passato da un valore basale medio del predetto di $89,7 \pm 24,4$ % ad un valore medio post-operatorio di $98,9 \pm 7,9$ % ($p = 0,1$). Nessuno dei pazienti presentava comunque un quadro spirometrico ostruttivo dopo l'intervento.

Anche per la CPT media non si sono registrate significative differenze tra il suo valore medio basale e quello post-operatorio. Esso infatti è passato da $74,2 \pm 43,5$ % del valore predetto al $79,8 \pm 45,8$ % del predetto ($p = 0,27$). Tuttavia tale dato è ottenuto da soli quattro pazienti di cui erano disponibili e confrontabili i dati.

La capacità vitale invece ha subito variazioni significative passando da un valore medio basale di $94,1 \pm 27,6$ % del predetto ad un valore medio post-operatorio pari a $112,3 \pm 12,6$ % del predetto ($p < 0,01$).

Allo stesso modo il VRE è passato da un valore medio basale pari a $54,7 \pm 40,7$ % del predetto ad un valore medio post-operatorio di $145,2 \pm 62,5$ % ($p < 0,01$).

I dati relativi alla CVF sia essa misurata con tecnica del lavaggio dell'azoto o con tecnica *single breath* non hanno messo in luce variazioni significative anche perché i dati confrontabili fanno riferimento a soli due pazienti. Anche per quanto riguarda la DLCO i dati confrontabili fanno riferimento a soli tre pazienti e le variazioni non sono risultate pertanto significative.

Tabella 5-13 - Variazioni medie dei principali parametri spirometrici.

	N	Media PRE \pm DS	Media POST \pm DS	p
Indice di Tiffenau (%)	14	$89,7 \pm 24,4$	$98,9 \pm 7,9$	NS
CPT (%)	4	$74,2 \pm 43,5$	$79,8 \pm 45,8$	NS
CV (%)	15	$94,1 \pm 27,6$	$112,3 \pm 12,6$	< 0,01
VRE (%)	14	$54,7 \pm 40,7$	$145,2 \pm 62,5$	< 0,01

Per quanto riguarda i dati emogasanalitici non è stato possibile condurre un'analisi statistica a causa della scarsa disponibilità di dati, poiché solo due pazienti avevano dati confrontabili prima e dopo l'intervento chirurgico.

Vengono di seguito riportate alcune tabelle relative alle variazioni dei parametri poligrafici (Tabella 5-14), dei principali parametri antropometrici (Tabella

5-15), della sintomatologia relativa ad OSAS (Tabella 5-16) e dei principali parametri spirometrici (Tabella 5-17) nei singoli pazienti oggetto dello studio.

Tabella 5-14 - Variazioni dei parametri poligrafici dei 20 pazienti studiati. AHI = Apnea – Hypopnea Index, AO = Apnee Ostruttive, AC = Apnee Centrali, AM = Apnee Miste.

		SESSO	FOLLOW UP (mesi)	AHI (eventi/h)	AO	AC	AM	Ipopnee	SaO ₂ media (%)	Indice ipossiemico (%)
AG	PRE	F	7	32.1	12.8	0	0	19.3	95	10
	POST			15.4	10.7	0	0	4.7	96.1	3.4
MF	PRE	M	9	60	25	0	0	35	70	
	POST			8.6	0.1	0	0	8.5	93	
MA	PRE	M	10	87	71	0	0	16	86	73
	POST			11.8	0.3	0	0	11.5	96	0.3
MM	PRE	M	6	53.9	23.3	0	0	30.6	91	29
	POST			21.5	8	0	0	13.5	96	7
IG	PRE	M	8	75	70	0	0	5	90	60
	POST			41.7	8.5	0	0.2	32.8	94.3	5.9
GG	PRE	F	9	24.1	17	0	0	7.1	92	5
	POST			29.6	5.9	0	0	23.7	94	0.9
GS	PRE	F	11	92.8	57.8	0	0	35	75.1	81.1
	POST			33	19	0	0	14	94	14
MV	PRE	F	16	71.5	63.3	3.2	0	5	92	34
	POST			3.3	0.3	0	0	2.9	97.7	0
PA	PRE	M	6	80.9	77	1.1	0	2	93	13
	POST			11.5	11.4	0	0	0.1	97.9	0
CR	PRE	F	20	23.3	4	0	0	19.3	95.8	4.6
	POST			13.7	0	0	0	13.7	96.5	0.5
TC	PRE	F	23	8.3	3.3	0.1	0.1	4.7	94	0.1
	POST			0.4	0.4	0	0	0	97.5	0
MF	PRE	M	24	28	24	0	0	4	92	19
	POST			11.9	11.9	0	0	0	96.2	2.4
SF	PRE	F	24	1.9	0	0.1	0.1	0.7	96.9	0
	POST			1.9	0	0.1	0.1	0.7	96.9	0
DE	PRE	F	23	11.1	2	0.1	0.2	8.8	95	1.5
	POST			0	0	0	0	0	96.7	0
FL	PRE	F	24	3	0.4	0.4	0.1	2.1	95	6.2
	POST			3	0.4	0.4	0.1	2.1	95	6.2
GC	PRE	F	24	15.5	0	0	0	15.5	90.9	25.2
	POST			0.4	0	0	0	0.4	93	0
BM	PRE	M	16	48	33.2	0	0.6	14.2	91.3	30.3
	POST			12.1	7	0	0.1	5	89	50.3
LN	PRE	M	14	53.1	36.1	2	3	12	93	13.5
	POST			3.5	2	0	0	1.5	98	0
PE	PRE	M	12	3.1	0.4	0.1	0	2.6	95	5.6
	POST			3.1	0.4	0.1	0	2.6	95	5.6
BG	PRE	F	8	6.4	0.3	0	0	6.1	97	0
	POST			0.4	0.1	0	0	0.3	96.7	0

Tabella 5-15 - Variazioni dei principali dati antropometrici dei pazienti osservati.

		SESSO	FOLLOW UP (mesi)	INTERVENTO	IMC (Kg/m ²)	PESO (Kg)	CIRC. VITA (cm)	CIRC. FIANCHI (cm)	CIRC. COLLO (cm)
AG	PRE	F	7	BYPASS G.	55.2	128			42
	POST				42	97			36
MF	PRE	M	9	BYPASS G.	45				52
	POST				36.1				45
MA	PRE	M	10	BYPASS G.	51.3	172			50
	POST				33.4	112			45
MM	PRE	M	6	BYPASS G.	53.7	170			54
	POST				36.3	115			50
IG	PRE	M	8	BYPASS G.	53.6	162	144	125	50
	POST				42	127			47
GG	PRE	F	9	SLEEVE G.	40.7	103			40
	POST				35.2	89			37
GS	PRE	F	11	BYPASS G.	62.4	141			45
	POST				37.9	91			38
MV	PRE	F	16	BYPASS G.	49.4	125	135	145	43
	POST				28.5	72			36
PA	PRE	M	6	BYPASS G.	46.2	135	144	133	49
	POST				35	105			44
CR	PRE	F	20	BYPASS G.	59.8	159			44
	POST				41	111			38.5
TC	PRE	F	23	BYPASS G.	48.5	115	122	119	42
	POST				27.4	65			34
MF	PRE	M	24	SLEEVE G.	52	165	150	143	43
	POST				39.6	127			45
SP	PRE	F	24	BYPASS G.	46.6	127	133	124	39
	POST				22.5	59			32
DE	PRE	F	23	BYPASS G.	45.7	117	133	124	41.5
	POST				25.4	65			32
FL	PRE	F	24	SLEEVE G.	47.9	136	125	146	41.5
	POST				27.7	80.5			35
GC	PRE	F	24	SLEEVE G.	52.2	127	145	142	46
	POST				27.1	66			32
BM	PRE	M	16	BYPASS G.	53	170	150	145	52
	POST				40.9	137			47
LN	PRE	M	14	BYPASS G.	50	155			49.5
	POST				27	88			37
PE	PRE	M	12	BYPASS G.	61.1	198	168	165	51
	POST				40.4	131			44
BG	PRE	F	8	BYPASS G.	57.8	167	160	150	43
	POST				40.7	123			38
CM	PRE	F	6	BYPASS G.	49.4	127	146	148	39
	POST				41	109			38

Tabella 5-16 - Variazioni della sintomatologia relativa ad OSAS nella coorte di pazienti studiati. DM2 = Diabete Mellito di tipo 2; IMA = Infarto Miocardico Acuto; IA = Ipertensione Arteriosa; IR = Insulino Resistenza; IG = Intolleranza Glucidica; DIST. UM. = Disturbi del tono dell'umore; DIST. MEM. = Disturbi di memoria; RGE = reflusso gastroesofageo; Dism. OF. = Dismorfismi orofaringei; ESS = *Epworth Sleepiness Scale*.

		SESSO	DM 2	IR	IG	IMA	IA	RUSSARE	APNEE	RISVEGLI	CEFALEA	NICTURIA	DIST. UM.	DIST. MEM.	RGE	FUMO	DISM. OF.	ESS (pt.)
AG	PRE	F		✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓						7
	POST							✓	✓									3
MF	PRE	M						✓	✓					✓				10
	POST																	1
MA	PRE	M		✓	✓			✓	✓							✓		15
	POST			✓	✓			✓				✓				✓		1
MM	PRE	M		✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓						9
	POST						✓	✓	✓									1
IG	PRE	M	✓				✓	✓	✓		✓	✓						13
	POST			✓	✓													0
GG	PRE	F	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					4
	POST			✓	✓		✓			✓	✓		✓					4
GS	PRE	F	✓				✓	✓	✓			✓	✓	✓				9
	POST						✓											2
MV	PRE	F		✓			✓					✓						15
	POST						✓					✓						7
PA	PRE	M		✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓				✓		13
	POST															✓		5
CR	PRE	F	✓				✓	✓	✓				✓					6
	POST												✓					4
TC	PRE	F	✓					✓				✓						2
	POST															✓		3
MF	PRE	M	✓				✓											6
	POST						✓	✓										
SP	PRE	F	✓				✓	✓			✓		✓	✓			✓	11
	POST												✓	✓		✓	✓	9
DE	PRE	F	✓				✓	✓	✓									5
	POST																	2
FL	PRE	F		✓				✓			✓	✓						9
	POST																	6
GC	PRE	F	✓				✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓			7
	POST																	3
BM	PRE	M		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		5
	POST							✓				✓			✓	✓		3
LN	PRE	M	✓				✓	✓	✓	✓						✓		8
	POST													✓		✓		4
PE	PRE	M		✓			✓	✓							✓			2
	POST							✓										3
BG	PRE	F		✓				✓										4
	POST							✓										4
CM	PRE	F		✓	✓		✓	✓	✓						✓			15
	POST							✓										3
Tot	PRE		10	10	5	0	16	19	14	7	6	10	5	4	3	5	1	
	POST		0	3	3	0	5	8	2	1	1	3	3	2	1	6	1	

Tabella 5-17 - Variazioni dei principali parametri spirometrici nella coorte di pazienti osservati. CPT = Capacità Polmonare Totale; CV = Capacità Vitale; CVF N₂ = Capacità Vitale Forzata misurata con lavaggio dell'azoto; CVF SB = Capacità Vitale Forzata misurata con tecnica *Single Breath*; ERV = Volume di Riserva Espiratoria. Tutti i parametri sono da intendersi come percentuale del valore predetto.

		SESSO	TIFFENAU	CPT	CV	CVF N ₂	CVF SB	ERV	DLCO
AG	PRE	F	101	87	96	56	47	29	88
	POST		103	88	108	81	71	91	103
MA	PRE	M	94	78	77		78	83	93
	POST		99	97	86		87	107	92
MM	PRE	M	97	86	74	81	60	30	103
	POST								
IG	PRE	M	100	75	90	54	51	28	103
	POST								
GG	PRE	F	97	92	108	61		17	
	POST		91	116	120	106		72	
GS	PRE	F	89	89	100	63	59	13	122
	POST								
MV	PRE	F	93	101	110	73	68	38	142
	POST								
PA	PRE	M	90	101	87			45	
	POST		97		116			258	
CR	PRE	F	90	88	90	74		53	
	POST								
TC	PRE	F	86		84			169	
	POST		95	111	88		93	101	67
MF	PRE	M	106		90			27	
	POST		111	89	102		91	130	
SP	PRE	F	95		113			54	
	POST		105	115	118		138	154	
DE	PRE	F	101		99			49	
	POST		90	97	114		95	108	102
FL	PRE	F	93		109			86	
	POST		99	100	109		139	161	113
GC	PRE	F	97		98			11	
	POST		104	109	127		138	234	146
BM	PRE	M	98		102			72	
	POST		94	101	119		108	164	97
LN	PRE	M	107		103			56	
	POST		115	107	111		159	249	122
PE	PRE	M	89		114			86	
	POST		91	112	124		116	142	149
BG	PRE	F	91		119			64	
	POST			131	129		146	157	111
CM	PRE	F	91	114	106	94		27	80
	POST		90	98	114		78	50	81

6 DISCUSSIONE

6.1 Effetti della chirurgia bariatrica sui Disturbi Respiratori nel Sonno e sulla funzionalità respiratoria.

Sono stati studiati ventidue pazienti con obesità morbigena candidati all'intervento di chirurgia bariatrica. Quattro dei 22 pazienti sono stati sottoposti a *sleeve gastrectomy* mentre i restanti 18 hanno eseguito un intervento di *bypass* gastrico.

Scopo di questa tesi è stato quello di valutare l'effetto della chirurgia bariatrica sui Disturbi Respiratori nel Sonno, in particolare sulla Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS).

Dei ventidue pazienti studiati, 19 presentavano tale sindrome con una prevalenza pari all'86 %. Tale valore risulta nettamente superiore a quello stimato nella popolazione generale, indicando come questa Sindrome possa essere nettamente più frequente in questo particolare gruppo di pazienti, che trova nell'obesità il principale fattore di rischio.

Nonostante la Ventilazione Meccanica Non Invasiva in modalità CPAP rappresenti la terapia di prima scelta raccomandata dalla maggior parte degli Autori, anche la chirurgia bariatrica può essere considerata come scelta terapeutica in quei pazienti che presentino le caratteristiche dell'obesità morbigena, cioè un $IMC \geq 40$ Kg/m².

Anche se la sola chirurgia bariatrica può rappresentare una terapia alternativa alla CPAP, quest'ultima risulta comunque raccomandata in quanto capace di ridurre il rischio di complicanze post-operatorie (ad es. eventi cardiaci, complicanze che necessitino di trasferimenti in unità di terapia intensiva o di supporto alla ventilazione) [126]. In letteratura non sono tuttavia presenti dati certi sulla durata del trattamento pre-operatorio con CPAP [124,125]. Riguardo il trattamento postoperatorio è stato osservato che la CPAP non aumenta il rischio di complicanze quali la deiscenza anastomotica e che può comunque essere omessa nei soggetti sottoposti a *Roux-en-Y bypass* gastrico con OSAS, a patto che vengano monitorati e che la loro funzione respiratoria sia incentivata attraverso l'uso di dispositivi per fisioterapia respiratoria e la mobilizzazione precoce [127].

Nessuno dei pazienti affetti da OSAS oggetto del nostro studio ha eseguito la CPAP durante il periodo antecedente all'intervento, in virtù del fatto che per quanto raccomandata, essa non ha un'indicazione precisa nel trattamento pre-operatorio dei candidati ad intervento di chirurgia bariatrica con OSAS. Le linee guida dell'*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* consigliano di intraprendere quanto prima il trattamento con CPAP nei pazienti obesi con OSAS anche se il grado di raccomandazione è basso (Grade C, BEL 3) [124].

Per tale motivo, le variazioni sui Disturbi Respiratori nel Sonno nel nostro gruppo di pazienti sono ascrivibili al solo intervento di chirurgia bariatrica.

La diagnosi di OSAS è stata posta mediante monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno in diciannove dei 22 pazienti studiati con una prevalenza pari all'86 %. Tale dato risulta nettamente superiore a quello registrato nella popolazione generale e pari al 14 % dei soggetti di sesso maschile e al 5 % di quelli di sesso femminile [4]. Questa differenza può essere spiegata in parte dal fatto che le OSAS sono più frequenti nei soggetti obesi [10] ed in parte dal fatto che i pazienti giunti alla nostra attenzione venivano inviati con sospetto di malattia già elevato.

La prevalenza di OSAS in uno studio condotto su 170 pazienti candidati a chirurgia bariatrica era pari al 77 % del campione [120]. Tale percentuale, per quanto inferiore rispetto a quella rilevata dal nostro studio risulta comunque nettamente superiore rispetto a quella stimata sulla popolazione generale indicando come questa patologia possa essere nettamente più frequente in questo peculiare gruppo di pazienti.

I soggetti ancora affetti da OSAS dopo l'intervento di chirurgia bariatrica sono risultati pari al 55 % del totale di soggetti che si erano sottoposti a follow up. Quest'ultimo è stato eseguito ad una distanza media dall'intervento di $13,8 \pm 6,8$ mesi. Dei diciannove pazienti affetti da OSAS prima dell'intervento, 6 risultavano guariti, con una percentuale di remissione pari al 32 %. Essa risulta più bassa rispetto a quelle presenti in letteratura. In particolare una review del 2013 ha valutato l'effetto della chirurgia bariatrica su 13.900 soggetti, stimando percentuali di remissioni di OSAS variabili tra il 79 e il 99 % a seconda della tipologia di intervento. Tuttavia la prevalenza di OSAS nei vari studi oggetto della review è risultata generalmente più bassa (18-34,9 %) rispetto all'86 % riscontrato nel nostro studio.

Il motivo di tale diversità nei dati è dovuto al fatto che la prevalenza di OSAS nei vari studi oggetto della review è stata probabilmente calcolata sulla base dei pazienti

che già avevano una diagnosi di OSAS al momento dell'intervento senza tenere di conto che questa sindrome risulta spesso sotto diagnosticata in questo peculiare gruppo di pazienti. A tal proposito O'Keeffe T. et al. hanno accertato che soltanto il 15,3 % di un gruppo di 170 pazienti candidati ad intervento di chirurgia bariatrica aveva diagnosi di OSAS prima dell'intervento rispetto ad una prevalenza del 77 % in questo gruppo, ottenuta sottoponendo tutti i soggetti ad uno studio di monitoraggio notturno del sonno [120]. Analogamente uno studio condotto da Ravesloot M et al. ha confermato come nei candidati ad intervento di chirurgia bariatrica, le OSAS siano sotto diagnosticate. Soltanto il 13,3 % dei soggetti studiati presentava infatti una diagnosi preoperatoria rispetto al 69,9 % dei soggetti risultati realmente affetti [127].

I dati relativi al monitoraggio cardiorespiratorio completo hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'Indice di Apnea- Ipopnea (AHI) che rappresenta il principale parametro diagnostico di OSAS. Esso si è infatti ridotto da un valore medio di $45,4 \pm 27,7$ eventi/h ad un valore medio post-operatorio di $12,9 \pm 12,3$ eventi/h ($p < 0,001$). All'interno dei parametri che compongono l'AHI, si è apprezzata una riduzione statisticamente significativa sia delle apnee ostruttive, passate da un valore medio di $30,6 \pm 27,3$ eventi/h a $5,0 \pm 5,8$ eventi/h ($p < 0,001$), sia delle apnee centrali, passate da un valore medio di $0,4 \pm 0,9$ eventi/h a $0,0 \pm 0,0$ eventi/h ($p = 0,02$), sia delle ipopnee, passate da un valore medio di $14,1 \pm 10,8$ eventi/h a $7,8 \pm 9,5$ eventi/h ($p = 0,02$).

Altre variazioni statisticamente significative sono state ottenute per i parametri relativi all'ossiemia notturna. Essa è migliorata passando da un valore medio di SaO_2 di $90,2 \pm 7,2$ % ad un valore medio di $95,4 \pm 2,3$ % ($p = 0,001$). L'indice ipossimico, corrispondente al tempo trascorso dal paziente durante il sonno con una $\text{SaO}_2 < 90$ %, è inoltre passato da un valore medio di $25 \pm 25,8$ % del periodo di registrazione ad un valore medio di $6,4 \pm 14,5$ % ($p < 0,01$).

Pertanto da questi dati emerge non soltanto una riduzione degli eventi ostruttivi durante il sonno ma anche un netto miglioramento dell'ossiemia notturna nei soggetti con OSAS sottoposti a chirurgia bariatrica.

Tali risultati confermano quelli già presenti in letteratura. Una metanalisi condotta su dodici studi per un totale di 342 pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica ha evidenziato una riduzione dell'AHI da un valore medio basale di 54,7 eventi/h ad un valore medio di 15,8 eventi/h, pari ad una differenza di 38,2 eventi/h

[128], valori molto simili a quelli riscontrati nel nostro studio in cui la differenza tra AHI basale e post-operatorio è risultata pari a 35,2 eventi/h. Analogamente, anche i miglioramenti dell'ossiemia notturna sono riportati in letteratura [129,130].

Anche dalla valutazione dei dati anamnestici relativi ad OSAS emergono variazioni statisticamente significative dei principali sintomi e delle principali comorbidità ad essa associate.

In particolare sono state riscontrate variazioni statisticamente significative per quanto riguarda il russamento notturno ($p < 0,01$), le apnee ($p < 0,001$), i risvegli notturni associati a sensazione di soffocamento ($p < 0,05$), la nicturia ($p < 0,05$) e la sonnolenza diurna ($p < 0,001$) in misura compatibile a quanto presente in letteratura [131].

Non sono state invece osservate variazioni statisticamente significative di altri sintomi quali la cefalea mattutina, i disturbi di memoria e dell'umore, il reflusso gastroesofageo. La debolezza di questi dati può essere in parte ascrivita al fatto che si tratta di sintomi piuttosto aspecifici ed in parte al fatto che venivano in parte autoriporati dal paziente. Nessun test specifico è infatti validato per verificare l'eventuale presenza di disturbi di memoria come può essere invece il questionario *Epworth Sleepiness Scale* utilizzato per valutare la sonnolenza diurna.

Per quanto riguarda i disturbi del tono dell'umore, la valutazione è stata eseguita sulla base delle consulenze psicologiche eseguite prima e dopo l'intervento chirurgico oltre che sull'eventuale terapia farmacologica in atto per il trattamento di questa tipologia di disturbi. Nonostante l'associazione tra OSAS e disturbi del tono dell'umore sia stata ormai dimostrata in letteratura [90,91], i nostri dati non vanno nella stessa direzione, probabilmente perchè potrebbero essere in parte condizionati dalla componente psicologica relativa all'obesità dei soggetti studiati, in parte dalla numerosità del nostro campione. Dovrebbero inoltre essere utilizzati test oggettivi di valutazione di altri sintomi come i disturbi di memoria, analogamente a quanto già fatto per la valutazione della sonnolenza diurna, anche se al momento non sono disponibili questionari specifici validati.

Per quanto riguarda le comorbidità associate ad OSAS, variazioni statisticamente significative sono state ottenute sia per l'ipertensione arteriosa che per il diabete mellito di tipo 2. La OSAS rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, in particolare per lo sviluppo di ipertensione arteriosa [57-59]. Il suo effetto sulla pressione arteriosa si

traduce soprattutto in un aumento della pressione arteriosa sistolica, in special modo nei soggetti con età superiore a 50 anni [60]. Non è chiaro invece se il diabete mellito di tipo 2 rappresenti una causa o piuttosto una conseguenza dell'OSAS, tuttavia è stata riscontrata una maggiore prevalenza di questa patologia nei soggetti con OSAS, specialmente se con AHI > 15 eventi/h [132,133]. Al contrario, non sono state registrate variazioni significative né per l'insulino resistenza né per l'intolleranza glucidica. Anche in questo caso i dati andrebbero rivisti su un campione più numeroso, in quanto l'associazione tra OSAS e insulino resistenza è già stata accertata in letteratura [50-52].

Per quanto riguarda la funzionalità respiratoria non sono state evidenziate alterazioni spirometriche che facessero supporre la presenza di patologie respiratorie in nessuno dei pazienti oggetti del nostro studio. I dati ottenuti dal nostro studio sono in effetti comparabili con quelli riscontrati in letteratura [134].

L'obesità determina infatti una riduzione dei volumi polmonari, in particolare del Volume di Riserva Espiratoria (VRE) del Volume Corrente (VC) e della Capacità Vitale (CV). Il valore dell'VRE da noi osservato era infatti pari a $51,9 \pm 36,3$ % a fronte di un valore stimato in letteratura pari a $42,9 \pm 29,3$ % anche se tale valore è stato calcolato su una popolazione di soggetti con IMC medio, compreso tra 30 e 35 Kg/m², inferiore rispetto a quello della nostra coorte di pazienti.

Per quanto riguarda la Capacità Vitale Forzata (CVF), risulta anch'essa ridotta per effetto dell'obesità ma in misura minore rispetto al Volume di Riserva Espiratoria. Poichè il Volume Residuo (VR) rimane più o meno costante nei soggetti obesi, la sua riduzione rappresenta verosimilmente una conseguenza della riduzione del VRE. In effetti il valore medio della CVF stimata in letteratura per i soggetti con IMC > 40 Kg/m² ($66,6 \pm 12,3$ %) risulta molto simile a quella osservata nel nostro studio ($61,4 \pm 10,6$ %) seppur condotto su una casistica inferiore di pazienti.

La Capacità Polmonare Totale (CPT) non risulta invece essere particolarmente condizionata dall'obesità, ad eccezione dei pazienti massivamente obesi in cui si può riscontrare una effettiva riduzione anche della CPT. In effetti anche i pazienti da noi osservati, per quanto limitata sia la casistica, presentavano un valore medio della CPT pari a $91,1 \pm 11,6$ %, cioè all'interno del range di normalità. Tale valore andrebbe probabilmente confrontato con quello estratto da una coorte di pazienti normopeso o con IMC inferiore per evidenziare l'eventuale presenza di differenze statisticamente

significative, anche se di verosimile scarsa rilevanza clinica data la normalità di tale parametro.

Da quanto emerge in letteratura, inoltre, l'obesità non sembra compromettere in misura così determinante l'indice di Tiffenau anche se una correlazione inversa quasi significativa tra FEV1, FVC e IMC è stata trovata nelle donne mentre negli uomini con un IMC medio di 33,6 Kg/m² l'indice di Tiffenau medio è risultato normale, seppur modestamente ridotto (93 %). Più che l'IMC sembra essere la distribuzione del grasso ad influire in misura maggiore sull'indice di Tiffenau, in particolare una correlazione inversa è stata individuata tra l'obesità addominale e FEV1 e FVC. A tal proposito, i pazienti da noi studiati presentavano effettivamente un indice di Tiffenau medio normale e pari a $96 \pm 6,5$ %.

I motivi di queste alterazioni dei volumi e capacità polmonari nei pazienti obesi non sono state ancora del tutto chiarite. Tra i fattori chiamati in causa troviamo soprattutto la dislocazione del diaframma conseguente all'obesità addominale e la presenza di tessuto adiposo all'interno della cassa toracica. Recenti studi hanno anche valutato l'impatto del grasso mediastinico nel determinismo di queste alterazioni attraverso l'utilizzo della RM ma non sono stati ancora individuati dati conclusivi a riguardo. Tuttavia l'utilizzo di tecniche di imaging di ultima generazione potrebbe aiutare a capire il reale contributo delle singole voci chiamate in causa [134].

Le variazioni dei parametri spirometrici a seguito dell'intervento chirurgico hanno evidenziato variazioni statisticamente significative solo per quanto riguarda la Capacità Vitale e il Volume di Riserva Espiratoria, compatibilmente a quanto presente in letteratura [135].

Per quanto riguarda le alterazioni emogas analitiche, tutti e 9 i pazienti di cui erano disponibili i dati sono risultati ipossiemicici per età con una PaO₂ media calcolata pari a $78,2 \pm 5,2$ mmHg rispetto ad un valore medio calcolato per età pari a $88,8 \pm 2,8$ mmHg. I dati presenti in letteratura non consentono di stabilire il reale contributo dell'obesità nel determinare ipossiemia, poiché essa potrebbe essere indotta anche dalla presenza di una Sindrome da Obesità-Ipoventilazione. Due dei pazienti del nostro studio presentavano in effetti valori di PaCO₂ superiori al valore normale di 40 mmHg, risultando perciò affetti dalla Sindrome Obesità-Ipoventilazione.

6.2 Effetti della chirurgia bariatrica sulla funzione endocrino-metabolica.

Il follow up è stato condotto per tutti i pazienti ad una distanza media di $14,3 \pm 7,1$ mesi dall'intervento chirurgico. Nessuno dei pazienti oggetto dello studio ha avuto complicanze secondarie all'intervento.

L'efficacia della chirurgia bariatrica viene valutata sulla base del cosiddetto *Excess Weight Loss (EW%L)*, corrispondente alla perdita percentuale del peso in eccesso. Non essendo disponibile tale dato ai fini del nostro studio, è stato allora considerato l'IMC residuo a seguito dell'intervento. In base alle linee guida S.I.C.OB. l'intervento viene considerato come efficace quando l'IMC risulta $\leq 35 \text{ Kg/m}^2$ [115]. L'IMC medio dei pazienti studiati è passato da un valore di $51,7 \pm 5,6 \text{ Kg/m}^2$ ad un valore medio di $34,6 \pm 6,4 \text{ Kg/m}^2$ ($p < 0,001$). Non tutti i pazienti hanno raggiunto un $\text{IMC} \leq 35 \text{ Kg/m}^2$ anche perché alcuni di essi partivano da valori di IMC particolarmente elevati, superiori a 50 Kg/m^2 . Proprio per tale motivo l'efficacia dell'intervento di chirurgia bariatrica andrebbe valutata sulla base dell' *EW%L*.

Variazioni statisticamente significative sono state ottenute anche per quanto riguarda il peso corporeo che diminuisce da un valore medio di $145,5 \pm 24,2 \text{ Kg}$ ad un valore medio di $98,5 \pm 24,8 \text{ Kg}$ ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda la funzione endocrino-metabolica i dati fanno riferimento al profilo glucidico e all'ipertensione arteriosa. Variazioni statisticamente significative sono state ottenute sia per il diabete mellito di tipo 2 ($p = 0,001$) sia per l'insulina resistenza ($p < 0,05$) e l'ipertensione arteriosa ($p = 0,001$) mentre non sono state riscontrate variazioni statisticamente significative per quanto riguarda l'intolleranza glucidica. Tali risultati risultano compatibili con quanto evidenziato dalla S.I.C.OB [115].

Non erano disponibili per l'analisi statistica i dati relativi ad altri aspetti endocrino-metabolici. Va comunque segnalato come la funzione tiroidea fosse normale già prima dell'intervento chirurgico anche nei pazienti in terapia sostitutiva con levotiroxina e che i successivi controlli endocrinologici di follow up non hanno evidenziato altre alterazioni della funzione endocrinologica dei pazienti.

L'ipovitaminosi D riscontrata nella totalità dei pazienti operati è stata comunque trattata attraverso l'utilizzo di integratori multivitaminici. Inoltre, sono stati eseguiti

periodici dosaggi di vitamina D, in base a quanto previsto dalle linee guida italiane per la chirurgia bariatrica [115]. A tal proposito, nonostante non siano disponibili i dosaggi, non veniva segnalata la presenza di carenze vitaminiche nei controlli endocrinologici successivi all'intervento.

Per quanto riguarda invece la steatosi epatica, diagnosticata eco graficamente e presente nel 95% dei pazienti oggetto di studio, non erano disponibili ecografie epatiche di controllo post-operatorie.

La limitata disponibilità dei dati endocrinologici post-operatori è in parte legata al fatto che i pazienti eseguivano, fino a qualche anno fa, una rivalutazione completa della funzione endocrino-metabolica mediante ricovero ospedaliero a distanza di due anni dall'intervento, cioè in un periodo successivo a quello considerato nel nostro studio come intervallo di follow up.

6.3 Inquadramento clinico preoperatorio della funzione endocrino-metabolica e ricerca di eventuali fattori predittivi di OSAS di grado severo

I dati clinici preoperatori hanno escluso la presenza di patologie che potessero essere causa secondaria di obesità, quali l'ipotiroidismo e la Sindrome di Cushing, anche se le cause di obesità secondaria rappresentano soltanto una minima parte di tutti i casi. Tutti i diciannove pazienti dei quali erano disponibili i dosaggi mostravano un deficit di vit D. Percentuali di prevalenza elevate sono state osservate da uno studio condotto da Ybarra J et al. su un totale di 144 pazienti, 64 dei quali candidati ad interventi di chirurgia bariatrica. La prevalenza di ipovitaminosi D in questo studio si è rivelata molto alta, pari circa all'80 %. Tale studio ha inoltre dimostrato la presenza di una relazione inversa tra IMC ed il valore della vit D, avvalorando l'ipotesi che l'ipovitaminosi D sia una delle tante conseguenze dell'obesità [136].

Il riscontro da parte nostra di una prevalenza così elevata di ipovitaminosi D sarebbe dunque in accordo con i dati presenti in letteratura considerando che l'IMC medio misurato nei nostri pazienti è di $51,7 \pm 5,6$ Kg/m², valore nettamente più alto di quello misurato nello studio di Ybarra J et al. che era pari a $43,7 \pm 7,7$ Kg/m² nei soggetti che non hanno eseguito l'intervento di chirurgia bariatrica e pari a $37,4 \pm 9,0$ Kg/m² nei soggetti candidati all'intervento. Proprio in relazione all'associazione inversa

tra IMC e livello di vit D sarebbe quindi giustificabile una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nel nostro studio.

L'aspetto comunque interessante, aldilà della prevalenza stimata, è rappresentato dal fatto che l'ipovitaminosi D non è soltanto una conseguenza degli interventi di chirurgia bariatrica, specialmente se malassorbitivi, ma rappresenta probabilmente di una condizione pre esistente all'intervento associata all'obesità.

La presenza di Sindrome metabolica è stata riscontrata in dieci pazienti su 14 studiati. L'insorgenza della sindrome metabolica sembra essere strettamente associata all'obesità in particolare con quella addominale [137]. La presenza di grasso addominale contribuisce ad indurre uno stato iperlipolitico, insulino resistente, all'interno delle cellule adipose, aumentando così i livelli di acidi grassi ematici diretti al fegato. In questa sede, l'accumulo di acidi grassi induce la sintesi di glucosio contribuendo ad alterare il profilo glicemico di questi soggetti e a determinare uno stato di insulino resistenza, spesso associato alla Sindrome metabolica. Allo stesso modo, un eccessivo deposito di grasso sottocutaneo può indurre la deposizione ectopica di grasso viscerale contribuendo ad indurre uno stato di insulino resistenza. Per questo motivo la presenza di una circonferenza vita superiore a 102 cm nell'uomo e ad 88 cm nella donna è stata considerata tra i parametri necessari per la diagnosi di Sindrome metabolica.

Tutti i quattordici pazienti presentavano una circonferenza vita superiore al valore necessario per porre la diagnosi. Nonostante questo non tutti i pazienti presentavano Sindrome metabolica, dato compatibile con quelli presenti in letteratura. Ciò è in parte giustificato dal fatto che l'obesità addominale non si associa necessariamente alla presenza di obesità viscerale e alle alterazioni endocrino-metaboliche da essa indotte. Proprio per questo motivo la circonferenza vita non rappresenta l'unico criterio necessario ai fini della diagnosi.

Dei ventidue pazienti studiati, 10 presentavano inoltre diabete mellito mentre 6 presentavano intolleranza glucidica. Le alterazioni del profilo glucidico in questi pazienti sono in parte ascrivibili all'obesità [138]. Come già detto, l'aumentata disponibilità di acidi grassi predispone allo sviluppo di insulino resistenza mediante aumento della glicemia. A sua volta quest'ultima può determinare una disfunzione delle cellule β che esita in una ridotta produzione e secrezione di insulina, contribuendo all'instaurarsi del diabete mellito di tipo 2. Nei soggetti normali, invece, l'aumento della glicemia ha un effetto del tutto contrario, poiché aumentando l'insulina la glicemia

torna all'interno del suo range di normalità. È dunque verosimile che il diabete insorga in soggetti predisposti ad avere disfunzioni delle cellule β . Quest'ultimo aspetto spiegherebbe perché non tutti i soggetti studiati avessero anche una diagnosi di diabete mellito di tipo 2, nonostante la stretta correlazione tra questo e l'obesità.

La presenza di uno stato flogistico sistemico evidenziato dalle alterazioni dei valori di VES e PCR nei pazienti studiati è in parte riconducibile alla presenza di obesità [10]. Gli adipociti sono infatti in grado di sintetizzare citochine infiammatorie ed inoltre nei soggetti obesi è stata dimostrata l'infiltrazione del tessuto adiposo da parte di neutrofili, capaci a loro volta di sintetizzare citochine pro infiammatorie [48]

Anche il riscontro di ipertensione arteriosa in diciassette dei pazienti studiati sembra in parte dovuto all'obesità. I meccanismi con cui l'obesità può portare ad ipertensione arteriosa sono stati individuati [139]. Un ruolo primario è giocato dall'attivazione del sistema simpatico che sembra dipendere in parte dalla leptina, ormone prodotto dal tessuto adiposo e aumentato nei soggetti obesi, come riscontrato anche dalle nostre osservazioni. La leptina infatti agirebbe come ormone della sazietà aumentando la termogenesi indotta dall'attivazione del sistema simpatico. Altro ruolo importante è invece giocato dall'attivazione del sistema Renina- Angiotensina – Aldosterone e dalle modificazioni renali indotte dalla deposizione di grasso viscerale che faciliterebbero la ritenzione di sodio e dunque l'insorgenza di ipertensione arteriosa.

Il riscontro di iperuricemia in undici pazienti sul totale di 20 di cui erano disponibile i dati è un dato che conferma quanto presente in letteratura [140]. Essa sarebbe in parte legata all'aumentata sintesi di purine e dunque di acido urico conseguente all'aumentata disponibilità di acidi grassi liberi epatici, in parte all'iperinsulinemia, che può ridurre l'escrezione renale di urati.

Anche il riscontro ultrasonografico di steatosi epatica è un reperto comune nei soggetti obesi [141]. Su ventuno pazienti di cui erano disponibili i dati, 20 presentavano steatosi epatica all'esame ecografico, con una prevalenza del 95 %. Sebbene la diagnosi di steatosi epatica sia una diagnosi istologica, l'ecografia epatica ha dimostrato un valore predittivo positivo di steatosi pari al 95,4 % e la prevalenza di questa condizione dimostrata ecograficamente nei soggetti con IMC compreso tra 35 e 40 Kg/m² è risultata pari al 95,8 %. Il risultato da noi rilevato conferma quanto presente in letteratura.

Relativamente all'insufficienza venosa superficiale degli arti inferiori, i dati da noi raccolti fanno riferimento a soli sette pazienti, risultati tutti affetti da questa alterazione emodinamica. L'obesità sembra determinare un aumento di tre volte del rischio di sviluppare vene varicose nel sesso femminile ma non in quello maschile [142]. Non ci sono quindi certezze sul fatto che tale effetto sia dovuto all'obesità piuttosto che al sesso. In ogni caso va segnalato che nel nostro studio soltanto i soggetti con sospetto di patologia venosa sono stati indirizzati all'esecuzione di un'ecocolordoppler venoso degli arti inferiori, in linea con quanto stabilito dalle linee guida italiane della S.I.C.OB., che consigliano questo esame nello screening preoperatorio soltanto nei pazienti ad alto rischio di trombosi venosa.

Per quanto riguarda i risultati relativi all'analisi logistica monovariata e multivariata, l'unico fattore di rischio di OSAS di grado severo ($AHI > 30$ eventi/h) è risultato essere la circonferenza del collo. Essa infatti ha mostrato un' $OR = 1,45$ (CI 95 % $1,06 - 1,98$, $p = 0,01$) all'analisi logistica monovariata, suggerendo un suo possibile ruolo come fattore predittivo di OSAS di grado severo. La successiva analisi multivariata condotta a riguardo e corretta per età in terzili ha rivelato un $OR = 1,56$ (CI 95 % $1,07 - 2,28$, $p = 0,02$). Nonostante l'età non sia associata significativamente alla circonferenza collo, un trend all'aumento dell'OR è comunque apprezzabile all'aumentare dell'età, passando esso da un valore di 2,29 (95 % CI, $0,11 - 45,75$, $p = 0,59$) per i soggetti con età compresa tra 38 e 46 anni ad un valore di 7,69 (95 % CI $0,30 - 193,31$, $p = 0,21$) per i soggetti con età ≥ 46 anni.

Tali risultati confermano quanto presente in letteratura, che individua nella circonferenza collo un segno predittivo di OSAS, in particolare quando questa sia superiore a 43 cm nel sesso maschile e a 41 cm nel sesso femminile [1]. La media della circonferenza collo dei pazienti con OSAS presenti nel nostro studio è risultata pari a $44,4 \pm 3,26$ cm nel sesso maschile e a $42,9 \pm 2,35$ cm nel sesso femminile.

Oltre alla circonferenza collo altri parametri sono stati valutati alla ricerca di eventuali fattori predittivi di OSAS di grado severo.

Né la circonferenza vita, né la circonferenza fianchi hanno mostrato una correlazione con le OSAS di grado severo. Questo aspetto risulta in parte giustificato dal fatto che le OSAS sembrano legate alle sedi di deposizione del grasso, in particolare a quello viscerale [11,12].

A lungo si è discusso su come le OSAS possano rappresentare una manifestazione della Sindrome metabolica e non essere esclusivamente l'espressione di una alterazione delle vie aeree superiori. Nel nostro studio la presenza di Sindrome metabolica non si è dimostrata essere un fattore predittivo di OSAS ($OR = 0,75$ CI 95 % $0,07 - 7,21$, $p = 0,80$). Inoltre, nessuno dei suoi parametri (circonferenza vita, trigliceridi, HDL, glicemia > 110 mg/dl, ipertensione arteriosa) correla in modo significativo con la presenza di OSAS di grado severo.

Anche l'analisi dei parametri relativi alle alterazioni del profilo glucidico non hanno dimostrato la presenza di altri fattori predittivi di OSAS di grado severo. Né il diabete mellito, né l'insulino resistenza hanno infatti mostrato correlazioni statisticamente significative con tale sindrome. Tuttavia, come già detto precedentemente, la prevalenza di OSAS risulta maggiore nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 [132,133]. Dato che l'associazione tra OSAS e insulino resistenza è già stata dimostrata [50]. I nostri dati andrebbero rivalutati sulla base di una casistica più considerevole.

Anche l'ipertensione arteriosa non si è rivelata un fattore predittivo di OSAS. L'analisi logistica monovariata ha evidenziato un OR pari a 3,37 (95% CI, 0,28 – 39,3, $p = 0,33$), che, per quanto non significativa, sembra suggerire un'associazione tra ipertensione arteriosa e OSAS di grado severo.

Per quanto riguarda i valori di VES e PCR, solo quest'ultima ha mostrato una correlazione al limite della significatività statistica con OSAS di grado severo ($p = 0,06$). La presenza di flogosi nei soggetti con OSAS sembra essere solo in parte riconducibile all'obesità. Infatti, è stato suggerito che l'ipossiemia cronica possa indurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno attivando le vie alla base dei processi flogistici e determinando perciò un aumento del rischio cardiovascolare. Tuttavia i risultati relativi al coinvolgimento della PCR non sono a tutt'oggi del tutto chiariti [144].

L'IGF-1 è il principale mediatore dell'ormone GH. La sua sintesi viene promossa dal GH stesso, in particolar modo durante il sonno. La frammentazione del sonno e l'ipossiemia che si verificano nei soggetti con OSAS potrebbero quindi ridurre la produzione di IGF-1 aumentando il rischio di malattia aterosclerotica. In effetti Ursavas A et al. hanno dimostrato una correlazione stretta tra riduzione di IGF-1 e OSAS [145]. I soggetti con OSAS presentavano infatti valori di IGF-1 significativamente più bassi rispetto ai soggetti che non avevano OSAS ($p = 0,001$) [145]. La nostra analisi logistica

monovariata non ha invece identificato una correlazione tra IGF-1 e OSAS di grado severo (OR= 0,99, 95 % CI 0,97 – 1,00, $p = 0,30$) probabilmente perchè tutti i pazienti presentavano valori di IGF-1 all'interno del range di normalità. Per valutare un'effettiva associazione tra riduzione di IGF-1 ed OSAS, sarebbe pertanto opportuno eseguire una rivalutazione dei nostri dati confrontandoli con quelli di una popolazione con le analoghe caratteristiche ma non affetta da OSAS.

Anche la leptina non si è rivelata un fattore predittivo di OSAS (OR= 1,01 95 % CI 0,98 – 1,04, $p = 0,38$). Tutti i pazienti presentavano valori di leptina elevati, in relazione alla loro età, al sesso e all'IMC. Nonostante i pazienti con OSAS presentino generalmente livelli più elevati di leptina [146,147], la mancata associazione tra le due variabili è probabilmente legata alla presenza dell'obesità che di per sé determina un aumento dei valori di leptina. Tali risultati andrebbero quindi confrontati con i livelli di leptina di soggetti affetti da OSAS ma con $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$.

7 CONCLUSIONI

La chirurgia bariatrica si è rivelata efficace nel trattamento dell'obesità morbigena provocando una riduzione del peso e dell'IMC dei pazienti oggetto del nostro studio.

L'analisi dei nostri dati ha anche dimostrato l'efficacia della chirurgia bariatrica sui disturbi respiratori del sonno determinando variazioni statisticamente significative sia per quanto riguarda i parametri poligrafici che per quanto riguarda i sintomi e le comorbidità associate con una percentuale di remissione di questo disturbo respiratorio nel sonno pari al 32 %. Miglioramenti sono stati ottenuti anche per quanto riguarda la funzione respiratoria e i parametri spirometrici.

L'elevata prevalenza di OSAS in questo specifico gruppo di pazienti (86 % rispetto alla popolazione generale (14 % per il sesso maschile e 9 % per quello femminile) suggerisce l'indicazione ad eseguire un monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno nei candidati ad intervento di chirurgia bariatrica, in modo tale da individuare ed eventualmente ridurre i rischi cardiovascolare e peri-operatorio aumentati dalla presenza di tale Sindrome. Questo è ancora più importante se si considera la povertà di fattori clinici predittivi di OSAS, la cui diagnosi non può comunque prescindere dall'esecuzione di un monitoraggio cardiorespiratorio completo nel sonno.

Infine, si è potuto apprezzare l'effetto della chirurgia bariatrica anche sul profilo endocrino-metabolico, in particolare sulle alterazioni del profilo glucidico e sull'ipertensione arteriosa, confermando l'effetto metabolico di tale tipo di chirurgia.

Un'obiettivo futuro potrebbe essere quello di ampliare la casistica dei pazienti oggetto di questo studio per evidenziare l'eventuale presenza di fattori predittivi di OSAS. Sarebbe inoltre auspicabile confrontare i risultati ottenuti con quelli di una popolazione altrettanto numerosa di soggetti affetti da OSAS e con le medesime caratteristiche dei pazienti oggetto del nostro studio ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$) ma trattati esclusivamente con Ventilazione Meccanica Non Invasiva.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Insalaco G, Fanfulla F, Benassi F, Del Farra F, De Michelis C, Patruno V et al. *Raccomandazioni per la diagnosi e la cura dei disturbi respiratori nel sonno*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011
2. Deegen PC, Mc Nicholes VT. *Respiratory disorders during sleep*. Eur Respir Monograph 2002; 6: 29-58
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrund J, Weber S, Badr S. *The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. *Increased prevalence of Sleep-Disordered Breathing in adults*. Am J Epidemiol 2013; 177: 1006-1014
5. Johns MW. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale*. Sleep 1991; 14: 540-545
6. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. *Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a population-based perspective*. Expert Rev Respir Med 2008; 2: 349-364
7. Punjabi NM. *The epidemiology of adult Obstructive Sleep Apnea*. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 136-143
8. Young T, Skatrund J, Peppard PE. *Risk factors for Obstructive Sleep Apnea in adults*. JAMA 2008; 291: 2012-2016
9. Kulkas A, Leppänen T, Sahlman J, Tiihonen P, Mervaala E, Kokkarinen J et al. *Amount of weight loss or gain influences the severity of respiratory events in Sleep Apnea*. Med Biol Eng Comput 2015; DOI 10.1007/s11517-015-1290-y

10. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. *Interactions between obesity and Obstructive Sleep Apnea. Implications for treatment.* Chest 2010; 137: 711-719
11. Hoffstein V, Mateika S. *Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without Obstructive Sleep Apnea.* Eur Respir J 1992; 5: 377-381
12. Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addessi E, Costantini D et al. *Relationships between body fat distribution, epicardial fat and Obstructive Sleep Apnea in obese patients with and without metabolic syndrome.* Plos One 2012; 7 e47059: 1-8
13. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R et al. *Identification of upper airway anatomic risk factors for Obstructive Sleep Apnea with volumetric magnetic resonance imaging.* Am J Crit Care Med 2003; 168: 522-530
14. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. *Obstructive Sleep Apnea is independently associated with insulin resistance.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 670-676
15. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep Heart Health Study Investigators. *Sleep Disordered Breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study.* Am J Epidemiol 2004; 160: 521-530
16. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y et al. *Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome following nasal Continuous Positive Airway Pressure therapy.* Circulation 1999; 100: 706-712
17. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. *Effects of Obstructive Sleep Apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1.* J Appl Physiol 2003; 94: 179-184.

18. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A et al. *Silent brain infarction and platelet activation in Obstructive Sleep Apnea*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 612-617
19. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V et al. *Elevated C-reactive protein in patients with Obstructive Sleep Apnea*. Circulation 2002; 105: 2462-2464
20. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. *C-reactive protein and Sleep-Disordered Breathing*. Sleep 2004; 27: 1507- 1511
21. Tomaszuk A, Simpson C, Williams G. *Neuropeptide Y, the hypothalamus and the regulation of energy homeostasis*. Horm Res 1996; 46: 53-58
22. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. *Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin*. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5762-5771
23. Wolk R, Somers VK. *Leptin and vascular function: friend or foe?* Eur Heart J 2006; 27: 2263-2265
24. Polotsky VY, Smaldone MC, Scharf MT, Li J, Tankersley CK, Smith PL et al. *Impact of interrupted leptin pathways on ventilatory control*. J Appl Physiol 2004; 96: 991-998
25. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. *Obesity and Obstructive Sleep Apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches*. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 185-192
26. Zhang XL, Yin KS, Li C, Jia EZ, Li YQ, Gao ZF. *Effect of Continuous Positive Airway Pressure treatment on serum adiponectin level and mean arterial pressure in male patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Chin Med J (Engl) 2007; 120: 1477-1481

27. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, Hirata A, Yasui A et al.. *Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294: E778-E784
28. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM et al.. *Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ*. FASEB J 2004; 18: 439-456
29. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. *Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity*. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 10434-10439, doi: 10.1073/pnas.0403465101
30. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased Body Mass Index*. Plos Med 2004; 1: e62
31. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. *Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite*. Ann Intern Med 2004; 141: 846-850
32. Cuccia AM, Campisi G, Cannavale R, Colella G. *Obesity and craniofacial variables in subjects with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: comparisons of cephalometric value*. Head Face Med 2007, 3:41
33. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G et al. *Identification of craniofacial risk factors for Obstructive Sleep Apnoea using three-dimensional MRI*. Eur Respir J 2011; 38: 348–358
34. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. *Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having Obstructive Sleep Apnea*. Sleep and Breathing 2001; 5: 167-172

35. Issa FG, Sullivan CE. *Alcohol, snoring and Sleep Apnea*. J Neurol Neurosurg PS 1982; 45: 353-359
36. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MR. *Effect of moderate alcohol upon Obstructive Sleep Apnoea*. Eur Respir J 2000; 16: 909-913
37. Houser SM, Mamikoglu B, Aquino BF, Moinuddin R, Coley JD. *Acoustic rhinometry findings in patients with mild Sleep Apnea*. Otolaryng Head Neck 2002; 126: 475-480
38. Ryan CF, Lowe LA, Li D, Fleetham JA. *Magnetic resonance imaging of the upper airway in Obstructive Sleep Apnea before and after chronic nasal Continuous Positive Airway Pressure therapy*. Am Rev Resp Dis 1991; 144: 939-944
39. Redline S and Tishler V. *The genetics of Sleep Apnea*. Sleep Med Rev 2000; 4: 583–602
40. Somers VK, White PD, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A et al. *Sleep Apnea and cardiovascular disease an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)*. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 686-717
41. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J Clin Invest 1995; 95: 1897-1904
42. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. *Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium*. J Clin Invest 1991; 88: 1054-1057

43. Gjorup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. *Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in Obstructive Sleep Apnea: relation to blood pressure and severity of disease*. Am J Hypertens 2007; 20: 44-52
44. Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K et al. *High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein*. Cytokine 2000; 12: 246-252
45. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF et al. *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 678-683
46. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. *Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1313-1316
47. Prabhakar NR. *Sleep Apneas: an oxidative stress?*. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 859-860
48. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K et al. *Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in Obstructive Sleep Apnea: impact of Continuous Positive Airway Pressure therapy*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 566-570
49. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. *Oxidative stress and oxidant signaling in Obstructive Sleep Apnea and associated cardiovascular diseases*. Free Radic Biol Med 2006; 40: 1683-1692
50. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. *Obstructive Sleep Apnea is independently associated with insulin resistance*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 670-676

51. Punjabi NM, Polotsky VY. *Disorders of glucose metabolism in Sleep Apnea*. J Appl Physiol 2005; 99: 1998-2007
52. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. *Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-Disordered Breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study*. Am J Epidemiol 2004; 160: 521-530
53. von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. *Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors*. Chest 2007; 131: 733-739
54. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Alderman EL. *Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance*. N Engl J Med 1979; 301: 453-459
55. Floras JS, Bradley TD. *Treating Obstructive Sleep Apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury?* Hypertension 2007; 50: 289-291
56. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. *Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans*. J Auton Nerv Syst 1993; 44: 253-259
57. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. *Sleep-Related Breathing Disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction?* Curr Opin Nephrol Hypertens 1998; 10: 353-357
58. Leke J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. *Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system*. J Hypertens 1997; 15: 1593-1603
59. Fletcher EC, Leke J, Culman J, Miller CC, Unger T. *Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia*. Hypertension 1992; 20: 612-619

60. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA et al. *Age-dependent associations between Sleep-Disordered Breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study*. Circulation 2005; 111: 614-621
61. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A et al. *Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in diastolic heart failure*. Chest 1997; 111: 1488-1493
62. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. *The progression from hypertension to congestive heart failure*. JAMA 1996; 275: 1557-1562
63. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F et al. *Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension*. Circulation 1990; 81: 528-536
64. Bassetti C, Aldrich MS. *Sleep Apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients*. Sleep 1999; 22: 217-223.
65. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP et al. *Sleep-Disordered Breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks*. Stroke 2003; 34: 2916-2921
66. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F et al. *Sleep-Disordered Breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19-25
67. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H et al. *Obstructive Sleep Apnea is a risk factor for death in patients with stroke*. Arch Intern Med 2008; 168: 297-301
68. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. *Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with Sleep Apnea Syndrome*. Am J Cardiol 1983; 52: 490-494

69. Hoffstein V, Mateika S. *Cardiac arrhythmias, snoring, and Sleep Apnea*. Chest 1994; 106: 466-471
70. Miller WP. *Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the Sleep Apnea Syndrome. Prevalence and significance*. Am J Med 1982; 73: 317-321
71. Randazo DN, Winters SL, Schweitzer P. *Obstructive Sleep Apnea-induced supraventricular tachycardia*. J Electrocardiol 1996; 29: 65-67
72. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. *Sleep-induced Apnea Syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy*. Am J Med 1977; 63: 348-358
73. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. *Obstructive Sleep Apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 565-571
74. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. *Cardiac rhythm disturbances in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome: effects of nasal Continuous Positive Airway Pressure therapy*. Chest 2000; 118: 591-595
75. Javaheri S. *Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and ventricular irritability in patients with heart failure*. Circulation 2000; 101: 392-397
76. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. *Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with Obstructive Sleep Apnea*. Chest 1985; 88: 335-340
77. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. *Sleep-Disordered Breathing in men with coronary artery disease*. Chest 1996; 109: 659-663
78. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. *An independent association between Obstructive Sleep Apnoea and coronary artery disease*. Eur Respir J 1999; 13: 179-184

79. Sanner BM, Konermann M, Doberauer C, Weiss T, Zidek W. *Sleep-Disordered Breathing in patients referred for angina evaluation-association with left ventricular dysfunction*. Clin Cardiol 2001; 24: 146-150
80. Shafer H, Koehler U, Ewig S, Hosper E, Tasci S, Luderitz B. *Obstructive Sleep Apnea as a risk marker in coronary artery disease*. Cardiology 1999; 92: 79-84
81. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. *Independent association between Obstructive Sleep Apnea and subclinical coronary artery disease*. Chest 2008; 133: 927-933
82. Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. *Sleep-Disordered Breathing and coronary artery disease: long-term prognosis*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1910-1913
83. Motley HL, Werko L, Himmelstein A, Dresdale D. *The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man*. Am J Physiol-Legacy 1947; 315-320
84. Voelkel NF. *Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction*. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1186-1195
85. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. *Pulmonary hemodynamics in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome: results in 220 consecutive patients*. Chest 1996; 109: 380-386.
86. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy RD. *Daytime pulmonary hemodynamics in patients with Obstructive Sleep Apnea without lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1518-1526
87. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. *Continuous Positive Airway Pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with Obstructive Sleep Apnea*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 152-158

88. Terán-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J and the Cooperative Group Burgos–Santander. *The Association between Sleep Apnea and the risk of traffic accidents*. N Engl J Med 1999; 340: 847-851
89. Barbè F, Pericàs J, Munoz A, Findley L, Antò JM, Agustí AGM. *Automobile accidents in patients with Sleep Apnea Syndrome. An epidemiological and mechanistic study*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 18–22
90. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. *Association of psychiatric disorders and Sleep Apnea in a large cohort*. Sleep 2005; 28: 1405-1411
91. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. *Obstructive Sleep Apnea and depression*. Sleep Med Rev 2009; 13: 437-444
92. Dempsey JA, Veasey SG, Morgan BJ, O'Donnell CP. *Pathophysiology of Sleep Apnea*. Physiol Rev 2010; 90: 47-112
93. Coleman JA, Jr in Fairbanks DNF, Mickelson SA, Woodson BT. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 19-25
94. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. *Clinical guideline for evaluation, management and long-term care of Obstructive Sleep Apnea in adult*. J Clin Sleep Med 2009; 5: 263-276
95. Lopes Pegna A, Corrado A, Augustynen A, Bertini S, Bonanni D, Desideri M. *SNLG-Regioni - Raccomandazioni per la diagnosi e cura dell'insufficienza respiratoria e dei disturbi respiratori sonno correlati*. Milano: Zadig 2010 (aggiornato 2015): 46-52
96. Commissione Paritetica Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS) e Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). *Linee guida di procedura diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno dell'adulto*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2003; 18: 305-308.

97. Dal Farra F, Capano P in Insalaco G, Calabro S. *Nuovi orizzonti. Il sonno e le patologie respiratorie*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2001; 63-80
98. Chesson AL Jr., Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD et al. *Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. An American Sleep Disorders Association report. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association*. Sleep 1997; 20: 423-487
99. AASM Task Force. *Sleep-Related Breathing Disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. Sleep 1999; 22: 667-689
100. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B et al. *Population-based study of Sleep-Disordered Breathing as a risk factor for hypertension*. Arch Intern Med 1997; 157: 1746-1752
101. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. *Sleep-Disordered Breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults*. Sleep 1997; 20: 608-613
102. Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M. *Snoring as part of a dose-response relationship between Sleep-Disordered Breathing and blood pressure*. Sleep 1996; 19: S202-205
103. Kulkas A, Tihihonen P, Kulkunen P, Meervalva E, Toyra J. *Novel parameters indicate significant differences in severity of Obstructive Sleep Apnea with patients having similar apnea hypopnea index*. Med Biol Eng Comput 2013; 51: 697-708
104. Carney PR, Berry RB, Geyer JD. *Clinical sleep disorders*. Philadelphia: Wolters Kluwer -Lippincott Williams & Wilkins. 2012: 289-310

105. Kushida CA, Littner LR, Hirshkovitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D et al. *Practice parameters for the use of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure to treat adult patient with Sleep-Related Breathing Disorder*. Sleep 2006; 29: 375-380
106. Morgenthaler TI, Aurora NR, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B et al. *Practice parameters for the use of Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure Devices for titrating pressures and treating adult patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: an update for 2007*. Sleep 2008; 31: 141-147
107. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weave TE. *A systematic review of CPAP adherence across age groups: Clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions*. Sleep Med Rev 2011; 15: 343-356
108. R Bailey D in Lee-Chiong TL. *Sleep. A comprehensive handbook*. Hoboken: John Wiley and sons 2006; 373-380
109. Food and Drug Administration. *Intraoral devices for snoring and intraoral devices for snoring and Obstructive Sleep Apnea*. Code of Federal Regulations 2014; Title 21, Chapter 1, subchapter H, part 872, subpart F, sec. 872.5570.
110. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM et al. *Clinical practice guideline for the treatment of Obstructive Sleep Apnea and snoring with Oral Appliance therapy: an update for 2015*. J Clin Sleep Med 2015; 11: 773-827
111. Ferguson KA, Cartwright C, Rogers R, Schmidt-Nowara W. *Oral appliances for snoring and Obstructive Sleep Apnea: a review*. Sleep 2006; 29: 244-262
112. Mason M, Welsh EJ, Smith I. *Drug therapy for Obstructive Sleep Apnea in adults (review)*. The Cochrane Library 2013; DOI: 10.1002/14651858.CD003002.pub3
113. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T et al. *Practice parameters for the medical therapy of Obstructive Sleep Apnea*. Sleep 2006; 29: 1031-1035

114. Holty JC, Guilleminault C. *Maxillomandibular advancement for the treatment of Obstructive Sleep Apnea: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Med Rev 2010; 14: 287-297
115. S.I.C.OB. Forestieri P, Alkilani M, Amenta E, Angrisani L, Anselmino M, Basso N. *Linee Guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia*. Napoli: EDISES 2008.
116. Chang S, Stoll CRT, Song J, Varela EJ, Eagon CJ, Colditz GA. *Bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012*. JAMA Surg 2014; 149: 275-287
117. Sarkhosh K, Switzer NJ, El Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. *The impact of bariatric surgery on Obstructive Sleep Apnea: a systematic review*. Obes Surg 2013; 23: 414-423
118. Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB. *Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up*. Surg Obes Rel Dis 2011; 7: 516-525
119. Obeid A, Long J, Kakade M, Clements RC, Stahl R, Grams J. *Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: long term clinical outcomes*. Surgical Endoscopy 2012; 26: 3515-3520
120. O'Keefe T, Patterson EJ. *Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery*. Obes Surg 2004; 14: 23-26
121. [Immagine senza titolo di volumi e capacità polmonari]. Recuperata 13 settembre, 2015 da http://web.uniud.it/didattica/facolta/interfacolta/scienze_motorie/info_dida/laboratorio-didattico/fisiologia-dell-esercizio/fisiologia-spirometria.jpg
122. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J 2005; 26: 948 – 968

123. [Immagine senza titolo di dispositivo portatile per MCR completo notturno]. Recuperata 13 Settembre, 2015 da <http://www.apneesante.com/english/images/HomeSleepTestGuy.png>
124. ASMBS Clinical Issues Committee. *ASMBS online statements/guidelines. Perioperative management of obstructive sleep apnea*. Surg Obes Rel Dis 2012; 8: e27–e32
125. Owers CE, Abbas Y, Ackroyd R, Barron N, Khan M. *Perioperative optimization of patients undergoing bariatric surgery*. Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity. Volume 2012; Article ID 781546: 6 pages doi:10.1155/2012/781546
126. American Society of Anesthesiologists Task Force. *Practice guidelines for the perioperative management of patients with Obstructive Sleep Apnea*. Anesthesiology 2014; 120: 00-00
127. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Hilgevoord AAJ, van Wagenveld BA, de Vries. *Obstructive Sleep Apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery*. Eur Arch Otorhinolaringol 2012; 269: 1865-1871
128. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. *Effects of surgical weight loss on measures of Obstructive Sleep Apnea: a meta-analysis*. Am J Med 2009; 122: 535-542
129. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, Fritscher CC, Berleze D, Chapman K et al. *Bariatric surgery in the treatment of Obstructive Sleep Apnea in morbidly obese patients*. Respiration 2007; 74: 647-652
130. Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, Schechner SA. *The long-term results of gastric bypass on indexes of Sleep Apnea*. Chest 2003; 124: 1615-1619
131. Dixon JB, Schachter L, O'Brien PE. *Sleep disturbance and obesity. Changes following surgically induced weight loss*. JAMA 2001; 161: 102-1067

132. Einhorn D, Stewart D, Erman M, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. *Prevalence of Sleep Apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus*. Endocrine Practice 2007; 13: 355-362
133. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. *Association of Sleep Apnea and type II diabetes: a population-based study*. Am J Crit Care Med 2005; 172: 590-1595
134. Littleton S. *Impact of obesity on respiratory function*. Respiriology 2012; 17: 43-49
135. Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, Milledge JS. *Respiratory function in morbidly obese before and after weight loss*. Thorax 1989; 44: 382-386
136. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Ignasi Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J et al. *Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery*. Obes Surg 2005; 15: 330-335
137. Després JP, Lemieux I. *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature 2006; 444: 881-887
138. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. *Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*. Nature 2006; 444: 840-846
139. Re RN. *Obesity-related hypertension*. The Ochsner Journal 2009; 9: 133-136
140. Formiguera X, Canton A. *Obesity: epidemiology and clinical aspects*. Best Pract Res Clin Ga 2004; 18: 1125-1146
141. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L et al. *The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients*. Obes Surg 2004; 14: 635-637
142. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. *The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins*. Ann Epidemiol 2005; 15: 175-184

143. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. *Obstructive Sleep Apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome*. Eur Heart J 2004; 25: 735-741
144. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. *Obstructive Sleep Apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity*. Resp Physiol Neurobiol 2011; 178: 475-481
145. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, Ercan I, Burgzlioglu B, Funda C et al. *Low level of IGF-1 may be related to Obstructive Sleep Apnea*. Lung 2007; 185: 309-314
146. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. *Leptin and ghrelin levels in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Respiration 2005; 72: 395-401
147. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. *Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H234-H237